

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



Insulinoma em canídeos: estudo retrospectivo (2013-2020)

Laura Lapa Marques da Costa

ORIENTADOR:
Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

TUTORA:
Dra. Ana Fortes Raposo

2021

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



Insulinoma em canídeos: estudo retrospectivo (2013-2020)

Laura Lapa Marques da Costa

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor
Villa de Brito

VOGAIS:

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís
Doutor Rodolfo Assis de Oliveira Leal

ORIENTADOR:

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

TUTORA:

Dra. Ana Fortes Raposo

2021

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Laura Lapa Marques da Costa

Título da Tese ou Insulinoma em canídeos: estudo retrospectivo (2013-2020)
Dissertação:

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2020

Designação do curso de
Mestrado ou de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
Doutoramento:

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- ☒ Clínica ☐ Produção Animal e Segurança Alimentar
☐ Morfologia e Função ☐ Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☐ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
3. DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 26 de janeiro de 2021

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: Laura Lapa Marques da Costa

À minha Mãe,
que nunca me deixou desistir do sonho de criança.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Paulo Sales Luís, meu orientador de estágio, por me ter recebido de braços abertos desde o 4.º ano de faculdade e pela referência que é para mim em termos académicos, profissionais e humanos.

À Dra. Ana Raposo pela disponibilidade e amabilidade de ter envergado neste desafio como minha tutora. Obrigada por toda a dedicação e generosidade na partilha dos conhecimentos.

A toda a equipa do HVA, médicos, enfermeiras e pessoal da receção, foram realmente incríveis. Obrigada por permitirem ser constantemente a vossa sombra; por não me deixarem se quer ter tempo de segurar uma parede; pelas dicas importantes (como “nunca percas a tua caneta”); por não me deixarem desistir em dias “menos bons”; e, principalmente, por todos os ensinamentos que levo para a minha vida profissional e pessoal. Um obrigada especial às enfermeiras pela santa paciência que têm com os estagiários; e ainda um agradecimento particular a dois bichinhos de medicina interna, à Rita Antunes e à Sónia Fonseca, por me contagiarem pelo vosso entusiasmo em todos os casos clínicos.

A todos os professores, doutores e enfermeiros da FMV, ao Dr. Graulich e a toda a equipa da Deiereklinik Krakelshaff que contribuíram para a minha evolução. Aos tutores pela compreensão e ajuda e a todos os bichinhos que me permitiram aprender todos os dias com eles.

A todos os meus amigos que me acompanharam ao longo do curso. Aos grupos dos “Salesvagens”, do “Bolo de Requeijão” e das “Acneicas”, foram, sem dúvida, o meu maior pilar na faculdade. Obrigada pela companhia, jogatanas de cartas, viagens, almoços/jantares, saídas, sessões de estudo e trabalhos de grupo. À Martinha pela amizade, carinho e apoio constante. Uma pessoa com um coração gigantesco. À Aninhas e à Joana, por nos aturarmos todo o santo dia. Às falsas de sempre, Edu e Katty, pessoas para a vida que o futebol me deu.

À minha família. Sem eles, nada era possível. À minha mãe pelo apoio incondicional no sonho inicial de ser pastora de vacas e por me fazeres acreditar de que sou capaz. Aos meus irmãos, Sara, Benado e Guida, por estarem lá em todos os momentos e me apoiarem em todas as decisões importantes da minha vida.

Aos animais que marcaram o meu percurso, à Grace, à Izzy e ao Aster(ix), pela companhia e observação atenta nas horas de estudo, pelos exames físicos que me permitiram fazer e pela motivação para chegar ao fim deste curso maravilhoso.

RESUMO

Insulinoma em canídeos: estudo retrospectivo (2013-2020)

O insulinoma (tumor das células β , adenoma/adenocarcinoma das ilhotas pancreáticas) é um tumor pancreático endócrino que afeta as células β , produtoras de insulina que, neste caso, não são influenciadas pelos níveis de glicémia. Afeta principalmente cães adultos a geriátricos, sem predisposição sexual ou rática (Schoeman 2017). O diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos associados a hipoglicémia; testes laboratoriais à glucose e insulina; e meios imagiológicos. Ainda assim, considera-se que a histopatologia da massa excisada em cirurgia é o *gold standard* para o seu diagnóstico (Mai and Cáceres 2007; Polton et al. 2007). O tratamento tem uma grande variabilidade consoante o paciente (idade e doenças concomitantes), o tutor e o médico responsável pelo caso, podendo passar por tratamento médico e/ou cirúrgico. Sendo um tumor com uma taxa de recidiva bastante elevada, o acompanhamento e monitorização do animal para o resto da vida é essencial.

Este estudo envolveu 15 cães diagnosticados com insulinoma no HVA e no HEV-FMV, entre 2013 e 2020, com o objetivo final de enfatizar a importância desta doença endócrina, do seu comportamento e das opções de diagnóstico e tratamento disponíveis em Portugal. Constatou-se que os animais com insulinoma tinham uma média de idade de 10 anos, sem predisposição rática ou sexual. O sinal clínico, mais evidente, foi a fraqueza muscular, presente em 43% dos episódios. No exame físico, não houve qualquer alteração em consulta em 48% dos episódios. De destacar os baixos níveis de glicémia ($<60\text{mg/dL}$) em 90,5% dos casos e valores de insulina maioritariamente elevados ($>10\text{ }\mu\text{U/ml}$), com média de $29,9\text{ }\mu\text{U/ml}$. A realização da ecografia abdominal mostrou-se bastante útil neste estudo, com 72% de sucesso na identificação ecográfica de nódulos pancreáticos; e uma taxa de sucesso com recurso à TC de 62,5%. A análise anatomopatológica foi apenas requisitada em 6 casos, que foram confirmativos da doença em questão. Nestes casos, que passaram por um tratamento cirúrgico, utilizaram-se diferentes técnicas cirúrgicas (enucleação e/ou pancreatectomia parcial). Os tratamentos médicos variaram entre a utilização de corticosteroides (80%), de toceranib (7%) ou a conjugação de ambas as terapêuticas (13%). A utilização de toceranib é uma opção médica que beneficiará de mais estudos nesta doença, dado que, apesar de se ter mostrado efetivo na manutenção da glicémia, os efeitos secundários foram óbvios. O tratamento farmacológico tem probabilidades de sobrevivência superiores nos primeiros 200 dias mas, de modo a atingir mais dias de sobrevivência o tratamento cirúrgico (por si só ou em conjunto com o farmacológico) foi sempre necessário.

Seria de grande interesse a realização de um estudo com maior casuística e distribuição geográfica, de forma a avaliar a prevalência deste tumor em Portugal, assim como as opções terapêuticas que terão um melhor resultado a longo prazo.

Palavras-chave: Cirurgia; Glucose; Imagiologia; Insulinoma; Pâncreas.

ABSTRACT

Insulinoma in dogs: retrospective study (2013-2020)

Insulinoma (β -cell tumour, pancreatic islets cells adenoma/adenocarcinoma) is an endocrine pancreatic tumour that affects the insulin-producing β cells, in this case non-responsive of the typical suppressive effects of hypoglycaemia. It is a pathology that primarily affects adult and geriatric dogs, with no sexual or racial predisposition (Schoeman 2017). The diagnosis is based on clinical signs associated with hypoglycaemic states; glucose and insulin values; and imaging tools. Even so, the histopathology of excised mass in surgery is considered the gold standard for final diagnosis (Mai and Cáceres 2007; Polton et al. 2007). The treatment has a great variability according to the patient (age and concomitant diseases), tutor's financial possibilities and the doctor in charge of the case. It may require medical and/or surgical treatment. Being a tumour with a very high recurrence rate, the follow-up and monitoring of the animal for the rest of its life is essential.

This study involved 15 dogs diagnosed with insulinoma in HVA and HEV-FMV between 2013 and 2020, with the ultimate aim of emphasising the importance of this endocrine pathology, its behaviour and the diagnostic and treatment options available in Portugal. Animals with insulinoma were found to have an average age of 10 years, with no racial or sexual predisposition. The most evident clinical sign was weakness, present in 43% of episodes. On physical examination, there was no change on consultation in 48% of the episodes. Low glycaemia levels ($<60\text{mg/dL}$) were noted in 90.5% of cases and insulin values were mostly high ($>10\text{ }\mu\text{U/ml}$) with an average of $29.9\text{ }\mu\text{U/ml}$. Abdominal ultrasound was very useful in this study, with 72% success in identifying pancreatic nodules; and a CT success rate of 62.5%. Anatomopathological analysis was required in only 6 cases, confirming them to be insulinoma. In these cases, which underwent surgical treatment, different surgical techniques were used (enucleation and/or partial pancreatectomy). The medical treatments varied between the use of corticosteroids (80%), toceranib (7%) or a combination of both (13%). The use of toceranib is a medical option that will benefit from further studies in this disease since the side effects have been obvious, despite the effectiveness in maintaining glycemia. Pharmacological treatment has a higher probability of survival in the first 200 days; but in order to achieve more days of survival, surgical treatment (alone or in conjunction with pharmacological treatment) was always necessary.

It would be of great interest to carry out a study with more insulinomas' cases and a wider geographical distribution in order to assess the prevalence of this tumour in Portugal, as well as the available therapeutic options that will have the best results in long term.

Key-words: Glucose; Imaging; Insulinoma; Pancreas; Surgery.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
Insulinoma em canídeos: estudo retrospectivo (2013-2020)	v
Insulinoma in dogs: retrospective study (2013-2020).....	vi
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	xi
1. INTRODUÇÃO	1
2. RELATÓRIO DE ESTÁGIO	2
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
3.1. Anatomofisiologia do pâncreas	5
3.1.1. Anatomia.....	5
3.1.2. Fisiologia do pâncreas endócrino	5
3.2. Etiologia	8
3.3. Incidência.....	10
3.4. Fisiopatologia	10
3.5. Diagnóstico	11
3.5.1. Sinais clínicos	11
3.5.2. Resultados laboratoriais.....	13
3.5.3. Imagiologia.....	15
3.5.3.1. Radiologia	15
3.5.3.2. Ecografia abdominal	15
3.5.3.3. Tomografia computadorizada.....	17
3.5.3.4. Cintigrafia.....	18
3.5.3.5. Ressonância magnética	18
3.5.3.6. Ecografia endoscópica	19
3.5.4. Citologia e Histopatologia.....	19
3.6. Tratamento.....	20
3.6.1. Curto-prazo	20
3.6.2. Longo-prazo.....	21
3.6.2.1. Tratamento cirúrgico	21
3.6.2.1.1. Maneio pré-operatório.....	22
3.6.2.1.2. Intra-cirurgia.....	23
3.6.2.1.3. Cuidados pós-cirúrgicos.....	26
3.6.2.1.4. Possíveis complicações	26
3.6.2.2. Tratamento conservativo.....	27
3.6.2.2.1. Tratamento citotóxico.....	27
3.6.2.2.2. Tratamento regulador.....	28

3.6.3.	Outros tratamentos em estudo	29
3.7.	Prognóstico	30
4.	ESTUDO RETROSPETIVO DE 15 CASOS CLÍNICOS.....	32
4.1.	Objetivos	32
4.2.	Material e Métodos.....	32
4.2.1.	Amostra em estudo	32
4.2.2.	CrITÉRIOS de inclusÃO.....	32
4.2.3.	CrITÉRIOS de exclusÃO.....	33
4.2.4.	Exames complementares de diagnóstico	33
4.2.5.	Tratamento.....	33
4.2.6.	Prognóstico	34
4.2.7.	Análise estatística	34
4.3.	Resultados	34
4.3.1.	Caracterização da amostra	34
4.3.2.	Sinais clÍNICOS	35
4.3.3.	Exame físico	36
4.3.4.	DoenÇas concomitantes	36
4.3.5.	Exames complementares de diagnóstico	37
4.3.5.1.	Análises laboratoriais	37
4.3.5.2.	Exames imagiolÓgicos.....	39
4.3.5.3.	Anatomopatologia	40
4.3.6.	Tratamento.....	41
4.3.7.	Prognóstico	42
4.4.	Discussão	44
4.4.1.	Caracterização da amostra	44
4.4.2.	Sinais clÍNICOS e exame físico.....	45
4.4.3.	Parâmetros laboratoriais	47
4.4.4.	Imagiologia.....	48
4.4.5.	Anatomopatologia	49
4.4.6.	Tratamento.....	50
4.4.7.	Prognóstico	52
4.5.	Apresentação e discussão de caso	53
4.5.1.	Primeiro episódio	53
4.5.1.1.	Exame físico e exames complementares de diagnóstico	53
4.5.1.2.	Tratamento.....	54
4.5.2.	Segundo episódio	54
4.5.2.1.	Exame físico e exames complementares de diagnóstico	54

4.5.2.2. Tratamento.....	56
4.5.3. Prognóstico	57
4.6. Limitações do estudo	57
5. CONCLUSÃO	59
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXO 1 – Algoritmo da hipoglicemia.	65
ANEXO 2 – Estudo retrospectivo.	66
ANEXO 3 – Estudo de Keplen-Meier relativamente ao tempo de permanência da euglicemia/apresentação de sinais clínicos.	68
ANEXO 4 – Resultados de análises sanguíneas do Xino.	69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema do mecanismo de feedback de insulina e glucagona em relação a situações de hiperglicemia e hipoglicemia (adaptado Hedge, Colby and Goodman 1987).	7
Figura 2: Nódulo solitário correspondente a insulinoma.	8
Figura 3: Concentrações de insulina num cão com hipoglicemia causada por insulinoma (adaptado de Nelson 2015).	14
Figura 4: Diagnóstico de insulinoma por ecografia abdominal de um canídeo (cedido por HEV-FMV).	16
Figura 5: TC de um canídeo com a presença de um insulinoma (cedido por HEV-FMV).....	17
Figura 6: Biópsias de infiltrados neoplásicos de insulinoma. (A) amostra corada com hematoxilina-eosina e (B) células neoplásicas positivas à imunorreatividade com insulina (adaptado de Flesner et al. 2019).	20
Figura 7: Técnica cirúrgica de pancreatemia parcial. (A) Incisão no mesoduodeno e passar o fio não absorvível de um lado ao outro do pâncreas; (B) Apertar a sutura, rasgando o parênquima (adaptado MacPhai and Fossum 2019).	24
Figura 8: Focos esbranquiçados correspondentes a metástase hepática de insulinoma primário (adaptado de Cornell and Tobias 2018).	24
Figura 9: Linfadenomegália pancreática aquando da cirurgia para excisão de insulinoma (adaptado de Goutal et al. 2012).	24
Figura 10: Cirurgia por laparoscopia para excisão de nódulo pancreático (adaptado de Cornell and Tobias 2018).	25
Figura 11: TC pertencente ao Xino. A) Nódulo presente no lobo pancreático direito. B) Vista sagital do nódulo pancreático. C) Massa no lobo hepático direito, aparentemente benigna.	55
Figura 12: Nódulo pancreático localizado no lobo direito do pâncreas.	56
Figura 13: Algoritmo de abordagem ao primeiro sinal clínico da existência de um insulinoma: a hipoglicemia (adaptado de Schoeman 2017).	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Frequência absoluta de assistência a consultas, distribuídas pelas áreas clínicas.	2
Tabela 2: Estadiamento oncológico segundo a OMS.	9
Tabela 3: Diagnósticos diferenciais de hipoglicemia (adaptado de Nelson 2015 e Schoeman 2017).	13
Tabela 4: Distribuição descritiva da população em relação a género e raça.	34
Tabela 5: Resultados analíticos dos hemogramas realizados.	37
Tabela 6: Alterações de registo nas análises bioquímicas.	37
Tabela 7: Alterações detetadas à ecografia abdominal.	40
Tabela 8: Alterações ecográficas concomitantes em diferentes órgãos.	40

Tabela 9: Localização ecográfica dos nódulos pancreáticos.	40
Tabela 10: Comparação da detecção de insulinosas através de ecografia e T. Verde: detetado. Vermelho: não detetado.	40
Tabela 11: Escolha das diferentes opções de tratamento.	41
Tabela 12: Média de dias de sobrevivência após diferentes tipos de tratamento instituídos.	44
Tabela 13: Resultado da análise dos ácidos biliares do Xino.	55
Tabela 14: Tabela sistematizada dos casos pertencentes ao estudo retrospectivo. * valor de glucose valorizado à parte; ** estabilização do paciente até estabilização das glicémias, em ambiente hospitalar; *** certos casos corresponde ao tempo que permaneceu sem sinais clínicos; sombreado: Não realizado/Não aplicável; N.A.: Não aplicável.	67
Tabela 15: Hemograma do Xino.	69
Tabela 16: Bioquímicas do Xino.	70

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição dos casos clínicos acompanhados por especialidade clínica.	2
Gráfico 2: Distribuição das intervenções cirúrgicas por áreas.	3
Gráfico 3: Histograma ilustrativo da idade dos animais em estudo aquando do diagnóstico de insulinoma.	35
Gráfico 4: Frequência absoluta dos sinais clínicos presentes nos vários episódios.	35
Gráfico 5: Histograma de distribuição das alterações encontradas ao exame físico em consulta.	36
Gráfico 6: Distribuição absoluta das doenças concomitantes ao insulinoma na população em estudo.	36
Gráfico 7: Histograma categórico dos resultados do valor de glucose sanguíneo nos vários episódios.	38
Gráfico 8: Box-plot da distribuição dos valores de insulina sanguínea nos vários episódios.	38
Gráfico 9: Distribuição dos níveis de insulina sanguínea por categorias.	39
Gráfico 10: Box-plot dos tempos de euglicemia após episódio.	42
Gráfico 11: Box-plot da distribuição dos dias de sobrevivência dos casos de estudo desde o diagnóstico de insulinoma.	43
Gráfico 12: Curvas de Kaplan-Meier dos 15 casos do estudo relativamente ao tempo de sobrevivência e o tratamento instituído.	43
Gráfico 13: Curvas de Kaplan-Meier dos 21 episódios do estudo relativamente ao tempo de euglicemia e o tratamento instituído.	68

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	Percentagem
μ	Micro
¹¹¹ In	Pentetreotida de Índio
ADP	Difosfato de adenosina
Alb	Albumina
ALT	Alanina aminotransferase
ATP	Trifosfato de adenosina
BID	2 vezes ao dia
BUN	Ureia urinária
Ca	Cálcio
Ca ²⁺	Ião de cálcio
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
CAMV	Centro de Atendimento Médico-veterinário
células F	Células do polipéptido pancreático (PP)
células β	Células Beta
Cl	Cloro
cm	Centímetro
Creat	Creatinina urinária
CRI	<i>Continuous rate infusion</i>
dL	Decilitro
DMVM	Doença mixomatosa da válvula mitral
Dx	Diagnóstico
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FAS	Fosfatase alcalina sérica
FMV-UL	Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa
g	Grama
GCK	Glucoquinase
GGT	Gamaglutamiltransferase
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagina 1
GLUT	Transportador da glucose
GLUT-2	Transportador da glucose tipo 2
h	Hora

HPB	Hiperplasia prostática benigna
HC	Hormona de Crescimento
HEV-FMV	Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária
HVA	Hospital Veterinário do Atlântico
IM	Intramuscular
Iono	Ionograma
IV	Intravenoso
K	Potássio
K ⁺	lão de potássio
kg	Kilograma
L	Litro
Mg	Magnésio
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmol	Milimole
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
Na	Sódio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PI3K	Fosfoinositídeo 3-quinase
PO	Por via oral
PP	Polipéptido pancreático
PT	Proteínas totais
PU/PD	Poliúria/Polidipsia
RM	Ressonância magnética
SC	Subcutâneo
SNC	Sistema Nervoso Central
sst2	<i>Soluble suppression of tumorigenesis-2</i>
TC	Tomografia Computorizada
™	Marca comercial não registrada
UPC	Rácio Proteína/Creatinina Urinário

1. INTRODUÇÃO

A presente dissertação de mestrado, com o tema “Insulinoma em canídeos: estudo retrospectivo (2013-2020)”, foi elaborada no âmbito do estágio curricular do curso de Mestrado Integrado de Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, com orientação do Professor Doutor José Paulo Sales Luís e sob tutoria da Dra. Ana Fortes Raposo.

A escolha do tema deveu-se ao interesse principal da autora por cirurgia em pequenos animais; ao desenvolvimento de um maior interesse por endocrinologia, principalmente a partir do 5.º ano do curso de Medicina Veterinária; assim como ter tido a oportunidade de ter presenciado um caso cirúrgico de insulinoma. Ainda a acrescentar o facto de ser uma doença rara e, por isso, pouco descrita na literatura, principalmente em Portugal.

A dissertação de mestrado integra o relatório de estágio curricular, onde se faz uma pequena descrição das atividades realizadas ao longo do mesmo, a revisão bibliográfica sobre o tema da doença a ser abordada – insulinoma e um estudo retrospectivo que envolve 15 casos clínicos, recolhidos no HVA (Hospital Veterinário do Atlântico) e no HEV-FMV (Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária), de agosto de 2013 a julho de 2020, assim como a descrição do caso que foi presenciado em estágio curricular.

2. RELATÓRIO DE ESTÁGIO

O estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário do Atlântico, sob a tutoria da Dra. Ana Raposo, com uma duração prevista de 6 meses (1 de março a 31 de agosto). Dada a situação da pandemia COVID-19, a duração do estágio num todo foi de 5 meses, tendo sido interrompido dia 15 de março até dia 4 de maio, perfazendo um total de 800 horas.

No decorrer deste estágio houve a possibilidade de a autora integrar, rotativamente, o horário dos vários médicos que se encontram no quadro do hospital, com a oportunidade de assistir a diferentes formas de trabalho e em diferentes áreas de interesse, realizando turnos entre 6h a 15h (noites). Ainda foi possível a assistência de consultas de especialidade com médicos externos, como o caso de ortopedia, cardiologia e cirurgia minimamente invasiva.

Para efeitos de análise estatística da casuística, na qual foram incluídos, 539 pacientes, decidiu-se considerar 3 principais áreas clínicas: preventiva, médica e cirúrgica (tabela 1); sendo que tiveram várias etiologias, isto é, variaram entre 1.^a opinião (46%), 2.^a opinião (2%), reavaliação (7%), referência (11%) ou urgência (23%).

Área Clínica	Contagem
Cirúrgica	72
Preventiva	78
Médica	389
Total Geral	539

Tabela 1: Frequência absoluta de assistência a consultas, distribuídas pelas áreas clínicas.

Consultas externas

De entre as atividades clínicas envolvidas foi possível a participação num vasto leque de especialidades médicas, cuja análise descritiva se encontra retratada no gráfico 1.

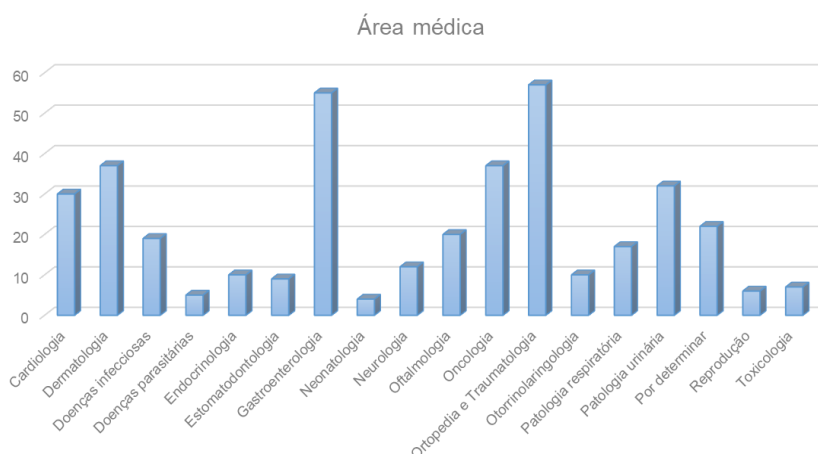


Gráfico 1: Distribuição dos casos clínicos acompanhados por especialidade clínica.

Nestas consultas, a autora teve a oportunidade não só de realizar a anamnese e exame clínico do animal, como de auxiliar na realização de exames complementares e

procedimentos que fossem necessários, como administração de fármacos, algalias, citologias cutâneas, auriculares e vaginais, colheita de pelos, colheita de urina por cistocentese, cateterizações venosas, venopunções, otoscopia e testes oftalmológicos.

Ainda foi possível a discussão dos casos clínicos em questão e a elaboração de planos de diagnóstico e terapêuticos.

Cirurgia

Dentro da área da cirurgia foi possível a assistência em intervenções a tecidos moles, ortopedia e odontologia (gráfico 2).

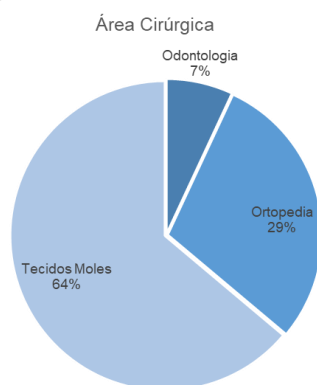


Gráfico 2: Distribuição das intervenções cirúrgicas por áreas.

Nesta área, a autora teve a responsabilidade da preparação do animal, desde a avaliação pré-anestésica do paciente, preparação e administração de medicação, tricotomia e assepsia, intubação endotraqueal e monitorização anestésica.

No período cirúrgico houve a oportunidade de participação como anestesista e ajudante de cirurgião, tendo ainda a oportunidade de realizar pequenos procedimentos cirúrgicos, como orquiectomias, ovário-histerectomias e excisão de pequenos nódulos cutâneos.

Na área da odontologia também foi possível a realização de destartarizações.

O período pós-cirúrgico, sendo uma componente importante, fez também parte do acompanhamento dos vários casos; assim como a realização das comunicações com tutores e notas de alta.

Internamento

Em meio de internamento, a autora garantiu os cuidados básicos de higiene e bem-estar do animal internado, os seus exames físicos e monitorizações ao longo do dia, alimentação, preparação e administração de fármacos e fluidoterapia, exames complementares de diagnóstico, medições de pressões sanguíneas, monitorização de transfusões sanguíneas, limpeza e assepsia de lesões cutâneas, algaliação, enemas, pensos,

cateterizações venosas, venopunções, colocação de tubo nasogástrico e sonda esofágica, colheita de amostras biológicas e drenagem de líquido pleural e abdominal.

Relativamente à alta médica, foi possível a sua preparação (nota e medicação) e a comunicação com os tutores sobre a mesma.

Ainda a destacar a passagem pela área de internamento de animais com doenças infetocontagiosas.

Exames complementares de diagnóstico

Nesta componente houve o acesso, principalmente, a nível laboratorial e imagiológico. Em laboratório foi possível a recolha, processamento e interpretação de amostras sanguíneas (hemograma, análises bioquímicas, micro-hematócrito, testes rápidos, testes endócrinos), urinárias (urina tipo II) e citológicas (pele, conduto auditivo e vaginal). Por vezes, a autora ficava ainda responsável pela preparação das amostras e sua requisição para envio para laboratório externo.

Na área da imagiologia, houve o acesso à radiologia e à ecografia (cardíaca, torácica e abdominal), onde se teve a oportunidade de as executar e interpretar. Alguns casos foram referenciados pela equipa do HVA para TC, sendo, posteriormente, possível a sua análise.

Ao longo do estágio foi permitida uma participação ativa o que levou a uma melhor assimilação e aprendizagem, com a oportunidade de desenvolver as capacidades comunicativas com os tutores e colegas.

Por último foram realizados outros três estágios, extracurriculares, dois ao longo do 1.º semestre, um com duração de 2 meses no Dr. Graulich Jean-Michel Vet Practice, consultório veterinário privado em Bruxelas; outro com a duração de 3 meses e meio na Deiereklinik Krakelshaff, hospital veterinário no Luxemburgo; e, outro, no 2.º semestre, posteriormente ao estágio curricular, durante 3 semanas, no Centro de Cirurgia Avançada Bonematrix, no Porto (Portugal).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Anatomofisiologia do pâncreas

3.1.1. Anatomia

O pâncreas é constituído por um corpo e dois lobos, o direito e o esquerdo. O corpo do pâncreas situa-se associado ao duodeno proximal (Cornell and Tobias 2018). O lobo direito está ligado, ainda, ao duodeno proximal e contido no mesoduodeno; enquanto que o esquerdo começa a nível do piloro estendendo-se até à curvatura maior do estômago, e está contido no omento maior (Dyce et al. 2010; Cornell and Tobias 2018; Pujol 2020).

Este órgão apresenta lóbulos de tecido glandular rodeado por septos de tecido conjuntivo, aportando os vasos sanguíneos, nervos, ductos e vasos linfáticos. Funcionalmente, o pâncreas tem uma porção exócrina (98%) e uma porção endócrina (2%). O pâncreas endócrino é composto por ilhotas de células poligonais – ilhotas de Langerhans -, que formam cordões anastomosados associados às células acinares. As ilhotas são constituídas por 4 tipos de células secretoras, células alfa (cerca de 20%), beta (cerca de 60% a 75%), delta (cerca de 5%) e F ou PP (em pequena percentagem), que produzem, respetivamente, glucagina, insulina, somatostatina e polipéptido pancreático (Greco and Stabenfeldt 2007; Cornell and Tobias 2018).

3.1.2. Fisiologia do pâncreas endócrino

A nível endócrino, as células das ilhotas de Langerhans regulam o metabolismo da glucose, lípidos e proteínas pela secreção de insulina e glucagina.

A glucose é uma molécula polar que não se difunde pela membrana celular. Para tal, o transporte desta é facilitado pelas proteínas GLUT ou por transporte ativo com o sódio a nível intestinal e renal (Reusch 2015).

A glucose tem origem em 3 locais diferentes, nomeadamente da absorção intestinal após a digestão, da glicogenólise e da neoglucogénese. A energia vinda da dieta, em forma maioritariamente de carboidratos (gordura e proteína), consegue suportar entre 4 a 8 horas de funcionamento metabólico. Após o esgotamento desta, a energia é providenciada pelos mecanismos endógenos do fígado, a glicogenólise e a neoglucogénese (Nelson 2015). Em primeiro lugar, a glicogenólise providencia glucose pela destruição de glicogénio armazenado. Já, através da glucogénese, forma-se glucose a partir de vários precursores (como a alanina, glutamina, lactato e glicerol) que chegam ao fígado provindos de vários locais periféricos de armazenamento (músculo, células sanguíneas, tecido adiposo) (Cryer 2011; Nelson 2015). O córtex renal também pode contribuir (5% em situações normais) com enzimas (glutamina principalmente) que serão necessárias para a produção de glucose, em casos de jejum. Em certas circunstâncias, a sua contribuição poderá chegar aos 40% da produção da glucose total, através do efeito estimulador da epinefrina (Nelson 2015; Reusch 2015). Contudo, todo este processo só será possível se a circulação hepática, os hepatócitos e as enzimas

hepáticas estiverem funcionais de modo a conseguirem a conversão dos precursores não-carboidratados para glucose (Nelson 2015).

O nível de glucose (o influxo e o efluxo) é regulado pela hormona sanguínea de insulina e pelo glucagina de modo a baixar ou aumentar os seus níveis, respetivamente; e ainda através da epinefrina, da hormona de crescimento (HC) e do cortisol, assegurando, assim uma circulação contínua de glucose, principalmente a nível cerebral, a qual é essencial ao seu funcionamento (Cryer 2011).

A insulina estimula as reações anabólicas com o envolvimento dos carboidratos, lípidos, proteínas e ácidos nucleicos, tendo como objetivo diminuir as concentrações de glucose, ácidos gordos e aminoácidos, convertendo-os respetivamente, intracelularmente, em glicogénio (que se acumula principalmente a nível muscular, adiposo e hepático), triglicerídeos e proteína para armazenamento. Deste modo, a gliconeogénese é diminuída devido à diminuição de aminoácidos e de enzimas hepáticas disponíveis envolvidas na conversão desses aminoácidos para glucose. Há vários mecanismos complexos que asseguram a adequada secreção basal de insulina entre refeições e um aumento dessa após uma refeição. Contudo, o maior regulador da secreção de insulina são os níveis de glucose sanguínea, havendo um *feedback* positivo entre elas (Nelson 2015).

A síntese de insulina começa a nível do retículo endoplasmático rugoso das células β com a formação da pré-proinsulina, que é convertida em proinsulina ao ser removido o fragmento peptídico. A proinsulina ainda é transformada em insulina neste local ao perder mais um péptido (péptido de ligação). No complexo de Golgi, ambas as partes são armazenadas em grânulos de secreção e lançados por exocitose. Nestes grânulos, a insulina circula como dímero ou hexámero uma vez que precipita com os iões de zinco (Greco and Stabenfeldt 2007; Reusch 2015).

Em relação ao funcionamento geral da entrada de glucose e, consequente, libertação de insulina, o processo começa a nível das células β pancreáticas que contêm “sensores” de glucose (GCK) reativos a partir de valores de 100-110mg/dL de glucose sanguínea. Esta chega a este local através do transportador proteico GLUT-2, levando a um equilíbrio rápido da concentração da glucose intracelular e extracelular. Aqui, há a metabolização para produção de ATP. O aumento do rácio ATP/ADP é seguido por um fecho dos canais de potássio na membrana das células β , sensíveis à ATP. Assim, os iões de potássio não abandonam as células, havendo, em contrapartida, a despolarização da membrana e a abertura dos canais de cálcio dependentes da voltagem. Este aumento de cálcio, por sua vez, despoleta a libertação de insulina. Em animais saudáveis, a secreção de insulina é completamente inibida quando a glucose se encontra <60mg/dL. A hipoglicémia, por sua vez, é um estímulo potente à libertação de outras hormonas com ações antagonistas à insulina (glucagina, catecolaminas, HC e glucocorticoides). Deste modo, os níveis de glicémia

mantêm-se constantes, dentro de parâmetros fisiológicos (figura 1) mesmo durante longos períodos de jejum (Goutal et al. 2012; Reusch 2015; Schoeman 2017).

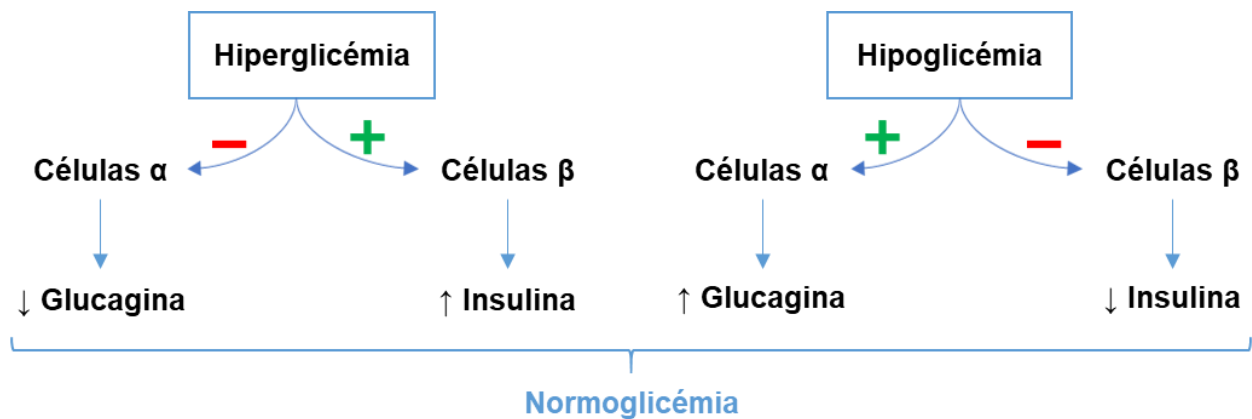


Figura 1: Esquema do mecanismo de feedback de insulina e glucagona em relação a situações de hiperglicémia e hipoglicémia (adaptado Hedge, Colby and Goodman 1987).

A glucose oral leva a uma maior produção de insulina do que aquela dada intravenosa. Isto deve-se ao facto de haver células endócrinas no trato gastrointestinal que, em resposta aos nutrientes, secretam hormonas incretinas – o péptido 1 semelhante ao glucagona (GLP-1) e o polipéptido insulinoatrópico dependente da glucose. Estas incretinas são, posteriormente, levadas pela circulação sanguínea até às ilhotas pancreáticas que interagem com os recetores específicos das células β de modo a amplificar a secreção de insulina. A GLP-1 tem ainda a função de reduzir a secreção de glucagona, estimular a diferenciação e proliferação de células β, atrasar o esvaziamento gástrico e induzir a saciedade (Greco and Stabenfeldt 2007; Reusch and Padutt 2013; Reusch 2015). Além da glucose, outros açúcares, aminoácidos e ácidos gordos são capazes de estimular a secreção de insulina. A insulina pode também ser afetada, direta ou indiretamente, por algumas hormonas pancreáticas e extra-pancreáticas, como amilina (co-secretada), glucagona (estimula), somatostatina (inibe), cortisol (cria resistências), catecolaminas (inibem), colinérgicos (estimulam) e hormonas de crescimento (diminui) (Flatt 2003; Persaud and Howell 2003; Utzschneider et al. 2004; Greco and Stabenfeldt 2007).

Já a glucagona, o regulador antagonista da insulina, controla o fluxo de glucose a partir dos hepatócitos, mais especificamente diminuindo o transporte dessa das células α para a circulação hepática portal. Assim, é requerido na resposta à hipoglicémia, com a mobilização de energia. Atua principalmente a nível hepático, aumentando a produção de cAMP que leva a uma diminuição da síntese de glicogénio e a um aumento da glicogenólise e da gliconeogénese. É ainda uma hormona cetogénica, conseguindo promover a lipólise (Greco and Stabenfeldt 2007; Reusch 2015; Cornell and Tobias 2018). De realçar que também as células α produtoras de glucagona necessitam da insulina para que a glucose entre nas

células. Assim, em certas doenças, como na diabetes mellitus, havendo menos glucose a entrar nas células, as concentrações de glucagina plasmático são elevadas. A libertação de glucagina é estimulada tanto pelo sistema nervoso simpático como pelo parassimpático (Greco and Stabenfeldt 2007).

A somatostatina, além de estar nas ilhotas pancreáticas, também tem sido identificada no trato gastrointestinal e no cérebro. A sua síntese e secreção é semelhante às outras hormonas, com uma ação que pode ser classificada como inibitória dos processos digestivos, diminuindo a absorção e digestão de nutrientes. Esta hormona inibe as secreções de todas as células das ilhotas de Langerhans, sendo que a glucagina é a mais afetada seguida da insulina. A secreção é estimulada pelos nutrientes e pelos neurotransmissores do sistema nervoso autónomo (epinefrina, norepinefrina, acetilcolina).

O polipéptido pancreático (PP) limita-se a ser produzido a nível das células F do pâncreas. Esta hormona tem a capacidade de inibir a secreção de enzimas pancreáticas e a contração da vesícula biliar; e estimular a motilidade e esvaziamento intestinal. A secreção do PP é estimulada pelas hormonas intestinais (colecistocinina, secretina e gastrina); pela ingestão de proteína; e pela estimulação do nervo vago (Greco and Stabenfeldt 2007).

3.2. Etiologia

O insulinoma (também denominado de tumor das células beta (β), adenoma ou adenocarcinoma das ilhotas pancreáticas) é um tumor pancreático (normalmente com menos de 4cm), mais propriamente das células β , produtor de insulina independentemente dos efeitos supressivos típicos que advêm da hipoglicémia (figura 2). Assim, o excesso de insulina em circulação leva a hipoglicémia (Feldman and Nelson 2004; Nelson 2015; Schoeman 2017; MacPhai and Fossum 2019).



Figura 2: Nódulo solitário correspondente a insulinoma.

Estima-se que cerca de 70% das células das ilhotas de Langerhans sejam constituídas por células β secretoras de insulina. Consequentemente, o tumor mais comum neste local será o que atinge estas mesmas células (Schoeman 2017).

A maioria dos insulinomas são malignos, segundo um estudo de Hawkins et al. (1987) citado por Nelson (2015), 17 dos 18 insulinomas analisados eram carcinomas, havendo apenas um que foi classificado como adenoma. Mais recentemente, em 2007, Polton et al. documentou uma percentagem de 60% de carcinomas, sendo os restantes adenomas. Realçaram ainda que os carcinomas são endocrinologicamente mais ativos do que os adenomas identificados. Cerca de 80% dos insulinomas têm o foco localizado numa borda do pâncreas (Schoeman 2017), sendo encontrados em média, 44% das massas no lobo esquerdo, 35% no lobo direito e 14% no corpo (Pujol 2020).

Cerca de 45% a 64% dos cães (num total de 179) apresentou lesões metastáticas, apesar de na sua maioria apenas detetadas à necropsia (Nelson 2015; Schoeman 2017).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), para humanos os tumores pancreáticos têm o seguinte estadiamento:

Estádio	Abreviatura	Tumor primário (T)	Reatividade do nódulo linfático (N)	Metástases à distância (M)
I	$T_1N_0M_0$	✓	✗	✗
II	$T_1N_1M_0$	✓	✓	✗
III	$T_1N_0M_1$	✓	✗	✓
	$T_1N_1M_1$	✓	✓	✓

Tabela 2: Estadiamento oncológico segundo a OMS.

A maioria dos cães, na altura do diagnóstico, apresenta-se no estágio II ou III, sendo que os locais metastáticos mais comuns são os linfonodos regionais (duodenal, esplénico, hepático e mesentérico), o fígado, o mesentério peripancreático e o omento (Bryson et al. 2007; Nelson 2015; Schoeman 2017). O modo de disseminação das células neoplásicas pode variar, sendo que tanto se espalham por via linfática como hematogénica (Hambrook and Kudnig 2012; Nelson 2015).

Apesar de haver muitas dúvidas quanto à etiologia do insulinoma, Robben et al. (2002) citado por Schoeman (2017), detetou uma associação entre o aumento da produção de hormona de crescimento (HC) local (não associada ao aumento da HC plasmática) e o surgimento de insulinomas primários ou metastáticos. Esta associação talvez seja explicada pela promoção da proliferação de vários mecanismos parácrinos e autócrinos.

Segundo a análise imunohistoquímica das células β existentes neste tipo de tumores, além da insulina, há uma elevada incidência da produção de hormonas como polipéptido pancreático, somatostatina, glucagina, serotonina e gastrina (Nelson 2015); porém, a

secreção de insulina em excesso é que leva aos sinais clínicos associados a esta doença (Kyles 2003). Tendo valores elevados de gastrina, a existência de recetores de somatostatina também se mostra aumentado em muitos animais, tendo já sido estudado a existência de um recetor específico, o sst2 (Garden et al. 2005; Schoeman 2017). Através de imunohistoquímica detetou-se um aumento da HC, IGF-1 e recetores da hormona de crescimento em tumores primários e metástases; e com a técnica do PCR concluiu-se que os valores da HC e do IGF-1 estão mais aumentados nos tecidos metastáticos comparativamente com os das massas primárias (Buishand et al. 2012).

Estudos em gatos, têm vindo a demonstrar uma expressão da GCK elevada comparativamente com gatos com tecido pancreático saudável. Sendo este o “sensor” à glucose predominante, o seu excesso levará a uma maior sensibilidade de glucose e a um aumento da secreção de insulina (Gunn-Moore and Simpson 2013).

3.3. Incidência

Os insulinomas são considerados uma doença incomum em cães e rara em gatos (Schoeman 2017). Apesar disso, de entre os tumores endócrinos pancreáticos (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatinoma, VIPoma), os insulinomas são os mais frequentes (Kyles 2003). O primeiro a ser descrito foi num canídeo, em 1935 (Schoeman 2017).

A idade média do aparecimento do insulinoma é de 9 anos, no entanto há descrições variadíssimas com um leque de idades entre os 3 e os 14 anos (Nelson 2015). De notar que tem sido referido mais comumente em raças de médio a grande porte, e apesar de não haver estudos que comprovem predisposição genética, há raças que são apresentadas com maior frequência como Caniche, Boxer, Fox Terrier, Pastor Alemão, Setter Irlandês (Garden 2005; Nelson 2014; Schoeman 2017; MacPhai and Fossum 2019), Retrievers (Nelson 2014; MacPhai and Fossum 2019) e West Highland Terrier (Busto et al. 2019). Aparentemente, o sexo não tem influência no surgimento da doença (Schoeman 2017).

Dos poucos gatos relatados com a doença, a idade variou entre os 12 e os 17 anos (Nelson 2015), entre eles Siameses (4), Persas (2), Maine Coon (1) e raças indefinidas (13) (Gunn-Moore and Simpson 2013; Nelson 2014; Gifford et al. 2020).

3.4. Fisiopatologia

A proliferação neoplásica de células β leva a um excesso de insulina e, consequentemente, a um estado de hipoglicemia. Numa situação fisiológica o organismo reagiria a esta debilidade inibindo a produção de insulina e estimulando a secreção de hormonas contrarreguladoras de insulina. Porém, em casos de produção de insulina por células neoplásicas, estas não são dependentes dos valores de glucose, havendo uma constante produção de insulina. As hormonas contrarreguladoras que são ativadas são a

glucagina e as catecolaminas (as que têm uma resposta mais rápida), HC e os glucocorticóides (Schoeman 2017).

Nos casos com insulinomas, as células β sintetizam e libertam automaticamente a insulina, independentemente dos níveis de glicemia. Uma vez que os tecidos continuam a necessitar da energia da glucose, os níveis de glucose vão diminuindo e agravando cada vez mais a hipoglicemia. Algo também a realçar, é a continuação de resposta destas células a estímulos que promovem a produção de insulina, agravando ainda mais a situação de hipoglicemia. Por exemplo, após uma refeição facilmente digerível ou uma administração rápida de glucose IV, provocará um aumento da insulina (Nelson 2015). A hiperinsulinemia provoca uma diminuição da produção de glucose pelo fígado, limitando a circulação das substâncias necessárias à gliconeogénese e a glicogenólise; e aumenta a utilização de glucose pelos tecidos sensíveis à insulina (como o músculo, o tecido adiposo ou fígado) (Nelson 2015).

O primeiro local a ser afetado é o córtex cerebral, gânglio basal, o hipocampo e o centro vasomotor, uma vez que são zonas onde as reservas de glicogénio são menores e há uma limitação no uso de proteína e aminoácidos como fonte de energia. A entrada de glucose, a nível do SNC, ocorre por difusão, não sendo dependente de insulina. Porém, se a hiperinsulinémia resultar num decréscimo da glucose para os processos oxidativos dos neurónios, irá haver uma diminuição do ATP nestas células. Com isto, hipoxia, aumento da permeabilidade celular, vasoespamos, dilatação vascular e edema irão ocorrer em resposta. Consequentemente, haverá anoxia e morte neuronal (Shimada et al. 2000; Feldman and Nelson 2004; Nelson 2015). A hipoglicemia prolongada pode levar a danos irreparáveis cerebrais (Nelson 2015). Apesar da maior parte das lesões ocorrerem a nível cerebral, a degeneração dos nervos periféricos e a desmielinização também podem ocorrer (Nelson 2015).

3.5. Diagnóstico

Para um melhor delineamento de uma abordagem diagnóstica geral a um possível caso de insulinoma, encontra-se no anexo 1 um algoritmo de abordagem ao primeiro sinal clínico, a hipoglicémia.

3.5.1. Sinais clínicos

Na maioria dos casos, o animal só se apresenta em consulta passados 1 a 3 meses após o começo dos sinais clínicos (Nelson 2015). Apesar de a maioria dos cães apresentar mais do que um sinal clínico, também há casos em que não há sinais clínicos associados, como nos pacientes com doença crónica em que já tiveram tempo de se adaptar aos baixos valores de glucose sanguínea. Em geral, o diagnóstico da doença varia entre 1 dia e 3 anos desde a apresentação dos sinais clínicos (Herrtage 2009; Schoeman 2017).

As manifestações clínicas são resultado do efeito da hipoglicemia a nível o sistema nervoso, como convulsões (30 segundos a poucos minutos devido à ação das hormonas contrarreguladoras), colapso, fraqueza, ataxia, desorientação e alterações visuais; ou em resultado da libertação de catecolaminas (consequente da hipoglicemia), destacando-se tremores, fome e nervosismo (Gunn-Moore and Simpson 2013; Nelson 2015; Schoeman 2017).

A gravidade está dependente do nadir da glucose sanguínea e da duração da hipoglicemia, sendo que, em casos extremos, pode levar a coma ou morte. O ritmo a que os níveis de glicemia baixam pode influenciar, do mesmo modo, a evolução dos sinais clínicos uma vez que numa diminuição gradual haverá uma menor probabilidade de estimulação da secreção das catecolaminas (Nelson 2015; Schoeman 2017).

Tanto uma resposta do organismo à hipoglicemia, através dos mecanismos contrarreguladores da insulina como a realimentação do animal, pode levar ao encurtamento dos sinais clínicos. Qualquer atividade onde haja um consumo de glucose, como jejum, exercício ou excitação, poderá levar a uma degradação dos sinais clínicos (Nelson 2014; Schoeman 2017).

Com base em vários estudos, os sinais clínicos mais prevalentes, por ordem decrescente, são convulsões, colapso, fraqueza generalizada, tremores, ataxia, intolerância ao exercício, fraqueza dos membros posteriores, desorientação/alteração no comportamento, polifagia, poliúria/polidipsia, letargia, crises parciais na face, obesidade (devido aos efeitos anabólicos da insulina), cegueira, anorexia, diarreia, *head tilting* e nervosismo (Nelson 2015; Schoeman 2017).

Segundo Nelson (2015) apenas é identificada fraqueza em cerca de 29% e letargia em 17% ao exame físico. Ao exame físico, a maioria dos cães não apresenta qualquer alteração, a não ser que tenha uma crise hipoglicémica nesse período, podendo mostrar-se atáxico, com fraqueza muscular ou desorientação (Nelson 2015; Schoeman 2017; MacPhai and Fossum 2019). No caso da ocorrência de uma convulsão pouco tempo antes da consulta, pode ser possível a visualização do animal em pós-ictus. Apesar de não se saber a fisiopatologia do processo, por vezes é possível a identificação de polineuropatia periférica caracterizada por paresia dos posteriores ou tetraparesia, parésia facial, hiporreflexia ou arreflexia ciática, hipotonia e atrofia dos músculos apendiculares, mastigatórios e faciais (Moore et al. 2002; Kyles 2003; Nelson 2015; Schoeman 2017). Os poucos casos que relatam talvez se devam ao facto de o sistema nervoso periférico não ser dependente da glucose, tendo a valência de usar aminoácidos e ácidos gordos para suplementar as necessidades energéticas (Nelson 2015).

3.5.2. Resultados laboratoriais

Os valores do hemograma, bioquímica e urinálise, não estão tipicamente alterados, a não ser a glicémia (Nelson 2015; Schoeman 2017). Hipoalbuminémia, hipofosfatémia, hipocalémia (devido à capacidade da insulina aumentar a captação do potássio para o interior das células) e aumento da ALT e FAS foram relatadas em estudos, mas não são considerados achados específicos desta doença, não ajudando no seu diagnóstico definitivo (Kyles 2003; Schoeman 2017).

Em relação à glicémia, considera-se que o animal se encontra hipoglicêmico, quando tem valores abaixo dos 60mg/dL (3,4 mmol/L) (Kyles 2003; Nelson 2015; Schoeman 2017). Segundo Feldman and Nelson (2004), animais diagnosticados com insulínoma têm em média 46mg/dL de glucose, sendo que 87% tinham um valor abaixo dos 60mg/dL. Os diagnósticos diferenciais para um paciente com hipoglicémia apresentam-se sintetizados na tabela 3.

Diagnósticos diferenciais para hipoglicémia (Schoeman 2017, Nelson 2015)				
Excesso de secreção de insulina/ fatores insulina-like	Menor produção de glucose	Excesso de consumo de glucose	Associada a substâncias tóxicas	Fictícia
<ul style="list-style-type: none"> Insulinoma; Tumor extrapancreático (como tumor hepático, leiomioma, leiomiossarcoma, carcinoma mamário, salivar ou pulmonar, leucemia); Hiperplasia das células β. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoadrecortismo; Hipopituitarismo; Deficiência da hormona do crescimento; Insuficiência hepática; Fibrose ou cirrose hepática; Doença do armazenamento de glicogénio; Derivações portossistémicas (causa mais comum); Jejum, má nutrição ou gravidez; Idiopática (neonatal, juvenil ou dos cães de caça). 	<ul style="list-style-type: none"> Sépsis (Babesia ou peritonite); Exercício extremo (mais habitual em cães de caça). 	<ul style="list-style-type: none"> Insulina; Hipoglicimiantes; Salicilatos (aspirina); Xilitol; Acetaminofeno; β-bloqueadores; β2-agonistas; Etanol; Antidepressivos tricíclicos; Inibidores de angiotensina; Antibióticos (tetraciclina); Lidocaina (overdose); Lítio. 	<ul style="list-style-type: none"> Células do sangue separadas incorretamente do soro; Erro do dispositivo portátil para medição de glucose; Animais com policitemia ou leucocitose.

Tabela 3: Diagnósticos diferenciais de hipoglicémia (adaptado de Nelson 2015 e Schoeman 2017).

Nos animais jovens com hipoglicémia dever-se-á ter em conta como diagnósticos diferenciais mais prováveis hipoglicémia idiopática, fome, shunts portossistémicos ou sépsis; enquanto que em animais adultos, a hipoglicémia é normalmente causada por doença hepática, insulinoma, neoplasias extrapancreática, hipoadrenocorticismo e sépsis (Nelson 2015). No entanto, é importante realçar que há cães que se mostram euglicémicos. Nestes casos suspeitos e euglicémicos, deve-se fazer uma monitorização quando estes se encontram em jejum (cerca de 12 horas após a última refeição). Um número limitado de pacientes, mesmo assim, não demonstra hipoglicémia (Schoeman 2017). Deste modo, a medição de frutossamina (indicador de hipoglicémia crónica) é aconselhada, encontrando-se com valores abaixo do intervalo de referência (Nelson 2015; Schoeman 2017; Pujol 2020).

Em animais com insulinosas, o valor da insulina está normalmente acima do intervalo fisiológico ou na metade superior do intervalo de referência (Nelson 2015), ou seja, terá os valores de insulina inapropriadamente elevados, para os valores de glicemia que tem na altura da colheita de sangue (figura 3).

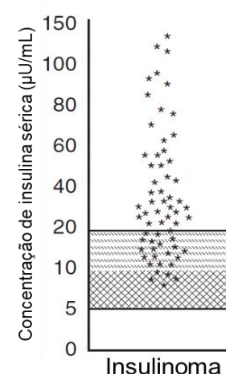


Figura 3: Concentrações de insulina num cão com hipoglicemia causada por insulinoma (adaptado de Nelson 2015).

O teste de insulina deve ser validado pelo laboratório para o uso em cães, de modo a que os valores sejam bem interpretados, segundo os intervalos de referência estabelecidos por esse mesmo laboratório, principalmente porque há laboratórios que medem com base na atividade da insulina humana, em unidades por volume, e outros que já utilizam a medição por ELISA de insulina canina, em peso por volume (Madarama et al. 2009; Öberg et al. 2011). A amostra de sangue utilizada para esta análise deverá ser a mesma em que a hipoglicemia foi relatada (Nelson 2015; Schoeman 2017). É aconselhável fazer a repetição da análise, uma vez que está estudado que 76% de cães são diagnosticados com apenas uma análise, mas este valor sobe para 91% de cães detetados quando se executam duas análises (Schoeman 2017).

Outro teste possível de se fazer é o rácio insulina para glucose (mais comum) ou glucose para insulina de modo a avaliar a relação entre a concentração de ambas. Este teste poderá ser útil em situações com resultados laboratoriais ambíguos (hipoglicemia marginal e concentração de insulina nos intervalos de referência). A fórmula utilizada é a seguinte:

$$\frac{[Insulina \mu U/mL] \times 10}{[Glucose mg/dL] - 30}$$

Sempre que a concentração de glucose se encontrar abaixo de 30 mg/dL, deve-se utilizar o número 1 como divisor. Um rácio maior do que 30 é diagnóstico de insulinoma. Porém, é um teste pouco específico, uma vez que cães com outras causas de hipoglicemia podem ter rácios anormais (Feldman and Nelson 2004; Goutal et al. 2012; Nelson 2015). Deste modo, a avaliação dos resultados deve ser feita, não só a partir dos dados laboratoriais específicos, mas em conjunto com a história clínica, exame físico e resultados do hemograma, bioquímicas e urianálise (Goutal et al. 2012; Nelson 2015).

Ao longo dos anos foram descritos vários testes com o intuito de estimular a secreção de insulina pelas células β normais ou neoplásicas, inclusive com glucagona, glucose IV, tolbutamida e epinefrina. Porém, atualmente estes testes não são usualmente utilizados ou recomendados para o diagnóstico de insulinosas, devido à falta de confiança e aos efeitos

secundários que podem provocar, como crises graves hipoglicêmicas (Kyles 2003; Feldman and Nelson 2004; Nelson 2015).

Em 1935, Whipple e Grantz citado por Nelson (2015), estabeleceram standards para a identificação de insulinosas, baseados na conhecida Tríade de Whipple: os sintomas ocorrem após jejum ou exercício; aquando dos sintomas, a glucose é menor que 50 mg/dL (2,8mmol/L); e os sintomas são aliviados após a administração de glucose. Porém, com o evoluir do estudo das doenças, chegou-se à conclusão de que estes critérios não são específicos, podendo ser aplicáveis a outras doenças. Além disso, apesar de ainda ajudar no diagnóstico, a disponibilidade de imagiologia avançada e a capacidade de medição da insulina sérica têm complementado o diagnóstico (Goutal et al. 2012).

3.5.3. Imagiologia

O diagnóstico imagiológico é indicado para a identificação da massa e de prováveis metástases e a localização mais precisa para uma possível extirpação, principalmente quando se considera o acesso laparoscópico e é necessária uma localização exata (Buishand et al. 2015; Nelson 2015). No entanto, é um desafio para o médico responsável pela imagiologia e requer uma atenção meticulosa para cada detalhe a nível técnico e para a interpretação imagiológica (Nelson 2015).

3.5.3.1. Radiologia

A radiografia abdominal não tem mostrado resultados promissores no diagnóstico de insulinosas, não só pela localização do pâncreas, mas também pela dimensão das massas em investigação (normalmente com menos de 3cm de diâmetro) (Nelson 2015; Stieger-Vanegas and Frank 2018). Em relação à radiografia torácica, esta tem pouco interesse nesta doença, visto que é raro a metastização a nível pulmonar (Nelson 2015).

3.5.3.2. Ecografia abdominal

O recurso à ecografia é aquele que se encontra disponível com mais facilidade e o que é utilizado normalmente para avaliar o pâncreas, tecidos peripancreáticos e fígado. Deve-se ter em conta que é uma ferramenta que depende da experiência do operador e do equipamento disponível (Kirpensteijn et al. 2005; Mai and Cáceres 2007; Nelson 2015; Penninck and d'Anjou 2015). Devido tanto ao tamanho como à ecogenicidade da massa semelhante ao tecido normal do pâncreas (nódulos esféricos ou lobulares discretamente hipoecóicos e heterogéneos), torna-se muitas vezes difícil a sua identificação e distinção de adenocarcinoma pancreático (exócrino), levando a falsos negativos (Vanderperren et al. 2013; Nelson 2015; Stieger-Vanegas and Frank 2018). A proximidade anatómica entre os linfonodos hepáticos e o corpo do pâncreas pode complicar a distinção entre a identificação de um nódulo pancreático ou de linfadenomegalia hepática (Penninck and d'Anjou 2015). Por outro lado, em caso de identificação da massa e conjugação com a restante história clínica, poder-se-á confirmar a suspeita, assim como a identificação de possíveis metástases em tecidos

adjacentes (Nelson 2015) (Figura 4). De 87 cães, que compõem vários estudos, 49 (56%) apresenta uma massa pancreática identificável, sendo que em apenas 19% foi possível identificar metástases (Boswood et al. 1995 como referido em Schoeman 2017; Trifonidou et al. 1998 como referido em Schoeman 2017; Lucroy et al. 1999 como referido em Schoeman 2017; Moore et al. 2002). Segundo Nelson (2015), os tumores com uma localização no lobo esquerdo do pâncreas tiveram uma taxa de identificação superior, em comparação com localizações no lobo direito ou na região do corpo.

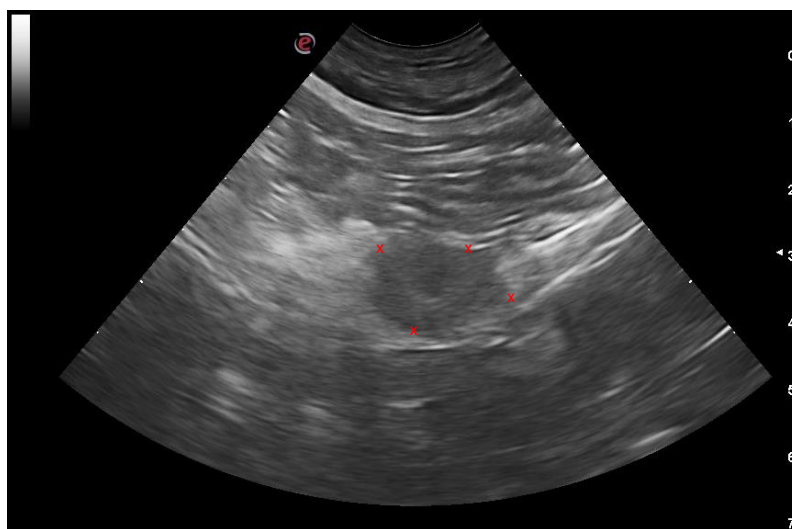


Figura 4: Diagnóstico de insulínoma por ecografia abdominal de um canídeo (cedido por HEV-FMV).

A ecografia com recurso à utilização de contraste tem sido cada vez mais descrita como uma técnica fiável, tanto em medicina humana como veterinária. O contraste é conseguido com microbolhas de gás ($<10\mu$) estabilizadas por componentes eletrostáticos que são injetadas para a circulação sistémica e atravessam a circulação capilar pulmonar, atingindo a vasculatura do órgão e ficando a este nível. Deste modo, o sinal das vibrações das microbolhas confinadas no espaço intravascular, aumentam a qualidade de imagem ecográfica a nível da vascularização e perfusão dos tecidos pancreáticos. Posteriormente, este gás é gradualmente eliminado pelo sangue através dos pulmões enquanto que os componentes de estabilização são filtrados a nível renal e eliminados pelo fígado (Vanderperren et al. 2013). A deteção de massas pancreáticas é, deste modo, melhorada (de 24% de deteção para 89% com contraste associado) e, em alguns casos, distinguir entre tumores pancreáticos exócrinos (menos vascularizados, logo hipoeecóicos) ou endócrinos (hipervasculares, aparecendo hipereecogénicos) no cão (Vanderperren et al. 2013; Stieger-Vanegas and Frank 2018). Porém, no estudo de Nakamura et al. (2014), este conclui que os padrões ecográficos com contraste encontrados em animais podem ser bastantes variados, ao contrário do que se aplica em medicina humana, o que pode ser explicado pelo facto de em veterinária serem maioritariamente malignos. Mesmo assim, os padrões encontrados nos insulínomas destes estudos foram variáveis.

Se for possível, pode-se tentar fazer uma aspiração por agulha fina da massa por ecografia ecoguiada (Stieger-Vanegas and Frank 2018; Pujol 2020).

Na maioria dos casos, a radiografia e a ecografia não são suficientes para identificar o insulinoma (Moore et al. 2002; Schoeman 2017).

A imagiologia em casos felinos foi pouco explorada até ao momento, sendo apenas utilizada a ecografia abdominal simples (Gifford et al. 2020).

3.5.3.3. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) permite um acesso imagiológico ao pâncreas na sua totalidade, não sendo um exame influenciado pela existência de gás intestinal ou pela conformação do animal, que é o caso da ecografia (Mai and Cáceres 2007; Nelson 2015) (figura 5).

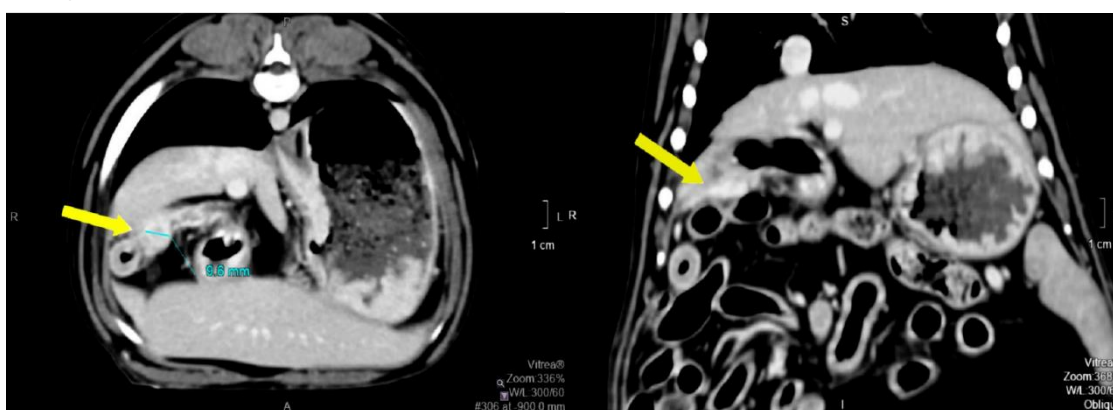


Figura 5: TC de um canídeo com a presença de um insulinoma (cedido por HEV-FMV).

Rapidamente se veio concluir que este exame com angiografia em fase dupla tem resultados com maior grau de confiança e um maior detalhe em lesões de pequenas dimensões (Tucker et al. 2006; Nelson 2015), porém com a possibilidade da identificação de falsos positivos (Mai and Cáceres 2007; Nelson 2015; MacPhai and Fossum 2019). Este recurso imagiológico é, normalmente, suficiente para detetar a maioria das massas a nível do pâncreas (Fenchel et al. 2002; Fenchel et al. 2003; Fenchel et al. 2004; Tucker et al. 2006; Mai and Cáceres 2008; Nelson 2015). Em 2007, Iseri et al. citado em Nelson (2015), concluíram que o pico da fase arterial seria aos 15 ± 2 segundos após a injeção de contraste; seguida da fase venosa, com uma melhor delineação do parênquima pancreático, aos 28 ± 9 segundos; retomando a um equilíbrio aos 70 segundos. A avaliação com TC em fase dupla deverá ser feita mesmo antes da cirurgia de modo a ter uma maior precisão de localização das lesões primárias e metastáticas (Nelson 2015). O estudo de Mai and Cáceres (2007), incluiu 3 cães com insulinoma onde as massas foram identificadas por TC em dupla fase, incluindo a identificação da massa primária em dois deles; em contrapartida, estas não foram vistas a nível ecográfico. Ainda concluiu que a fase arterial é a que dá uma melhor visibilidade da massa, comparando com as outras fases. Mais recentemente, em 2015, um estudo de Fukushima et al., veio concluir que a TC em fase tripla dá uma imagem superior porque permite

que certas lesões, que aparecem apenas na 3.^a fase (fase pancreática ou posterior), não sejam descartadas. Além disso, Fukushima et al. também reportou que tanto poderá ser possível visualizar uma hiperatenuação como uma hipoatenuação no local da massa, havendo uma elevada variabilidade nos achados realizados em estudos (Fukushima et al. 2015; Buishand et al. 2018). Dada esta variabilidade de possíveis padrões, segundo Buishand et al. (2018) a sensibilidade de localização exata é apenas de 52%, apesar de uma sensibilidade na deteção de 96%.

3.5.3.4. Cintigrafia

O recurso imagiológico da cintigrafia também já foi abordado em alguns estudos, apesar de com uma utilidade fraca comparativamente com a TC. A técnica baseia-se na deteção de radiação após a ligação do radiofármaco, Pentetreotida de Índio-111In, aos recetores da somatostatina, sst2, especificamente presentes em insulinomas canídeos, obtendo imagens às 4 e às 24 horas seguintes à administração (Garden et al. 2005; Nelson 2015). Num estudo de Robben et al. (1997) citado por Schoeman (2017), numa amostra de 14 cães com insulinoma, a sensibilidade da deteção por cintigrafia foi de 43%, sendo que não foram detetadas metástases em nenhum dos cães que as apresentaram (5 cães). Apesar de uma boa deteção da existência de insulinomas e de um possível tratamento com octreotido (detalhado mais adiante), a localização da massa fica indefinida na maioria dos casos (Garden et al. 2005), seja devido ao pequeno diâmetro da massa ou à baixa densidade de recetores específicos de somatostatina (Nelson 2015).

No caso dos gatos, esta técnica imagiológica parece ter pouca vantagem uma vez que tem vindo a ser provado que os recetores de somatostatina nem sempre estão presentes nesta espécie (Gunn-Moore and Simpson 2013).

3.5.3.5. Ressonância magnética

Em medicina veterinária os estudos com recurso a ressonância magnética são inconsistentes (Buishand et al. 2018). Até à data apenas há relatado um estudo em animais, de Walczak et al. (2019). Este, apesar de ter uma amostra pequena de 4 cães, conclui que poderá ser um meio com bastante sucesso na identificação de insulinomas, tendo ainda a vantagem tal como na TC de não ser invasiva e permitir uma visualização do abdómen, independentemente do gás contido; em vantagem relativamente à TC evita a exposição à radiação ionizante e elimina o risco de nefropatia associada ao contraste com iodo. Porém, é uma técnica mais difícil para se obter imagens de qualidade, comparativamente com as da TC; tendo também o artefacto da circulação sanguínea, que pode escurecer o tecido ou as lesões patológicas, dificultando a interpretação imagiológica (Walczak et al. 2019). Posto isto, é uma técnica que terá resultados promissores, sendo espectável mostrar-se superior comparativamente com a TC na diferenciação das localizações da massa (Buishand et al. 2018).

3.5.3.6. Ecografia endoscópica

Em medicina humana, a ecografia endoscópica tem vindo a mostrar resultados promissores na identificação destas massas, chegando a uma sensibilidade de 100% (dependendo da localização e volume do tumor) e uma especificidade de 95% quando realizadas por médicos experientes, tendo assim melhores resultados que a TC ou RM (Scarsbrook et al. 2006; Nelson 2015). O único caso descrito de identificação de insulínoma num canídeo com recurso a este equipamento foi descrito por Gaschen et al. (2003), na porção esquerda do pâncreas, com apenas 4-5mm de diâmetro. Através desta técnica é ainda possível a colheita de uma amostra por aspiração por agulha fina (Gaschen et al. 2003; Nelson 2015). Ainda assim, é uma técnica que envolve uma curva de aprendizagem longa e trata-se de um recurso pouco disponível em medicina veterinária (Gaschen et al. 2003).

3.5.4. Citologia e Histopatologia

Os aspirados citológicos são colhidos com recurso à ecografia. A colheita é feita com movimentos da agulha para a frente e para trás ou com movimentos rotatórios com uma sucção contínua. A avaliação vinda de um paciente saudável mostra células típicas neuroendócrinas, com um núcleo solto no citoplasma; não tendo bordos visíveis aquando da presença de um tumor. Apenas para uma distinção, as células pancreáticas exócrinas caracterizam-se pela presença de grânulos de zimogénio rosados no citoplasma. A falta de alterações anaplásicas não poderá ser característica que defina o comportamento do tumor, sendo de considerar sempre a sua malignidade (Alleman 2001). Segundo Stieger-Vanegas and Frank (2018) é raro haver complicações secundárias a esta técnica de diagnóstico.

O diagnóstico definitivo só é possível após a análise histopatológica do tecido neoplásico retirado cirurgicamente (Mai and Cáceres 2007; Polton et al. 2007) (figura 6, A). As amostras de tecido devem ser fixas em formol a 10%, embebidas em parafina, seccionadas e coradas com hematoxilina-eosina. Histologicamente, muitas vezes aparentam ser massas benignas, mas o seu comportamento é bastante maligno (Nelson 2015; MacPhai and Fossum 2019; Pujol 2020). A diferenciação entre uma neoplasia benigna é feita com base na identificação de metástases na cirurgia ou necrópsia; ou a recorrência do hiperinsulinismo e hipoglicémia dias ou meses após a cirurgia. Buishand et al. (2010) relatou que em 26 cães, 96% mostraram uma análise histológica com aumento celular e núcleos atípicos; 83% com um padrão infiltrativo. Também há a descrição de células neoplásicas poligonais com algum polimorfismo, anisocariose com núcleos redondos a ovais e com grânulos de cromatina; um nucléolo único e pequeno; e citoplasma moderado a abundante com grânulos eosinófilos ou com vacúolos (Madaramé et al. 2009).

A funcionalidade é demonstrada posteriormente com imunohistoquímica, recorrendo à imunorreatividade da insulina (figura 6, B). Porém a expressão de outro tipo de células faz com que também haja reatividade para a somatostatina, glucagina e gastrina. Com isto conclui-se que os insulinomas não são puros insulinomas, somatostatonomas, glucagonomas ou gastrinomas, sendo multi-hormonais (Madarama et al. 2009). O índice mitótico, Ki67, mostra-se elevado na maioria dos estudos mais recentes (Dunn et al. 1993 como referido em Schoeman 2017; Herrtage 2009; Buishand et al. 2010; Gifford et al. 2020).

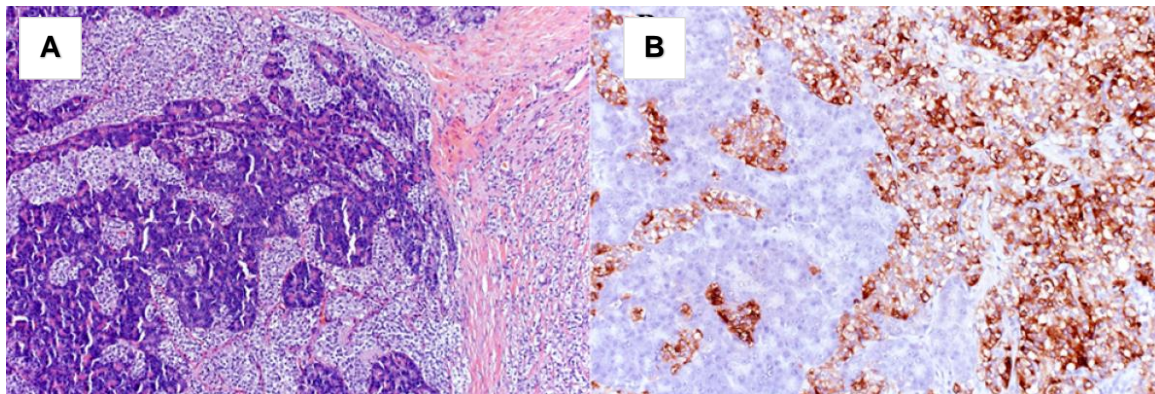


Figura 6: Biópsias de infiltrados neoplásicos de insulinoma. (A) amostra corada com hematoxilina-eosina e (B) células neoplásicas positivas à imunorreatividade com insulina (adaptado de Flesner et al. 2019).

3.6. Tratamento

3.6.1. Curto-prazo

Os casos agudos de pacientes com insulinoma acontecem normalmente em casa, após exercício ou consumo de comida facilmente digerível; imediatamente após a cirurgia em casos inoperáveis ou em que se mantiveram metástases funcionais; ou em resultado de administração agressiva de dextrose IV. A terapia dependerá da gravidade dos sinais clínicos e do local em que o animal se encontra (Nelson 2015).

Num animal com convulsões, em casa, o proprietário deverá contactar o hospital e ser informado para dar uma solução açucarada ou mel por via oral, apenas juntando à mucosa oral, sem obrigar o animal a deglutir. Normalmente estes animais respondem em 1-2 minutos. Após a retoma ao estado “normal”, deve ser oferecida uma pequena refeição e levado ao hospital para a continuação do tratamento (Kyles 2003; Nelson 2015).

Ao chegar ao hospital, deve-se colocar o animal sob fluídos, com 50% de dextrose num bólus lento (0,5g/kg IV, diluído numa proporção 1:3 em cloreto de sódio 0,9%). Após este bólus, deve-se continuar com uma infusão contínua de 2,5% a 5% de dextrose. Deve-se ter em conta que mesmo o mínimo de glucose necessária irá estimular a secreção de insulina, o que poderá tornar a situação num círculo vicioso, uma vez que o animal tornará a ficar com hipoglicémia. A administração de dextrose deve ser interrompida assim que os sinais clínicos se resolverem, mesmo que haja uma persistência de hipoglicémia. A maioria dos cães responde bem a esta administração de dextrose. No entanto, aqueles em que não se deteta

qualquer melhoria, pode-se administrar concomitantemente dexametasona (0,1mg/kg IV a cada 12 horas) e/ou um análogo da somatostatina (10 a 50 µg SC a cada 8-12horas) (Kyles 2003; Nelson 2015; Schoeman 2017).

Em casos graves, pode-se sedar o animal com diazepam ou fenobarbital por algumas horas de modo a resolver as convulsões (Schoeman 2017). Em casos de suspeita de hipóxia cerebral e consequente edema cerebral, pode ser tratado com manitol (1g/kg IV numa solução a 20% numa perfusão de 2mL/kg/h), furosemida (1-2mg/kg IV a cada 4horas) e/ou dexametasona (Feldman et al. 2014).

A utilização de um CRI de glucagina também foi relatado num estudo, contrariando os sinais clínicos associados em 20 minutos e os valores de hipoglicemia em 1 hora. A única desvantagem é a elevação da secreção de insulina, levando novamente a uma rápida hipoglicémia assim que se retira o CRI de glucagina (Nelson 2015).

Após a estabilização dos sinais clínicos neurológicos, deve-se iniciar a dieta repartida ao longo do dia e a administração de glucocorticóides, como será posteriormente referido no capítulo 3.6.2.2.2., onde se aborda o tratamento regulador a longo prazo (Nelson 2015).

3.6.2. Longo-prazo

O consenso do tratamento a longo-prazo desta doença passa por um tratamento médico pré-operatório, seguida da cirurgia e, finalizando, com o tratamento médico de modo a controlar possíveis recidivas (Pujol 2020).

Nos casos em que o insulinoma se encontra a nível do corpo a cirurgia completa da massa torna-se difícil ou mesmo impossível. Havendo também um maior risco de pancreatite aguda nesta localização (visto ser uma zona repleta de ductos pancreáticos e vasos sanguíneos e linfáticos), é plausível a sugestão aos tutores de um tratamento meramente médico, ao em vez de uma conjugação com a opção cirúrgica (Nelson 2015).

3.6.2.1. Tratamento cirúrgico

O tratamento de eleição a longo-prazo é cirúrgico, dado que, apesar de o objetivo ser sempre paliativo e não curativo, a sua apresentação encapsulada e delineada facilita o procedimento. Tem como objetivo não só a ressecção do tumor, como de possíveis metástases (Kyles 2003; Schoeman 2017; MacPhai and Fossum 2019). Apesar dos benefícios da cirurgia, continua a ser um modo agressivo de diagnóstico e tratamento, seja pela prevalência de doença metastática, seja pela idade avançada de muitos cães diagnosticados, pela potencial pancreatite pós-cirúrgica, ou pela resposta imprevisível à cirurgia relacionada com a hipoglicemia e sinais clínicos (Nelson 2015). A exploração cirúrgica e a biópsia da massa pancreática, além de confirmarem o diagnóstico, podem dar uma previsão do tempo estimado de vida (Schoeman 2017).

3.6.2.1.1. Maneio pré-operatório

O animal não deverá fazer jejum, devendo mesmo realizar uma pequena refeição 2 a 3 horas antes da cirurgia; podendo ainda beneficiar de um CRI com dextrose a 5%, 12 a 24 horas antes, durante e após a cirurgia de modo a ter uma concentração de glucose apenas acima dos 40mg/dL (2,2mmol/L). Nunca se deve dar um bólus de glucose em casos de hipoglicemia, uma vez que vai estimular a produção de insulina, piorando a hipoglicémia (Kyles 2003; Nelson 2015; MacPhail and Fossum 2019; Pujol 2020). Em casos refratários à dextrose, com glicémias constantemente inferiores a 40mg/dL, pode-se ponderar colocar um CRI com glucagina (Nelson 2015).

Uma adequada fluidoterapia também é essencial para minimizar o risco de pancreatite, uma vez que esta depende não só da manipulação e dissecação cuidadosa do pâncreas, mas também da manutenção da circulação pela microvasculatura do pâncreas (Nelson 2015). Nelson (2015) aconselha a administração de fluídos com uma velocidade de 60 a 100mL/kg/24horas durante a cirurgia e 24 a 72 horas após a cirurgia.

A administração de diazóxido pré-cirurgicamente poderá trazer vantagens, como suportar o diagnóstico de insulinoma com o aumento da concentração de glucose no sangue e a prevenção de hipoglicémia no período pré-operatório. Com uma resposta positiva do animal a esta administração podemos ter uma possibilidade de tratamento médico no caso de se ter de tomar decisões intracirurgicamente devido à extensão da lesão (Mehlhaff et al. 1985 como referido em Nelson 2015).

Uma vez que as substâncias α -2-agonistas (como a medetomidina), em animais saudáveis, podem provocar hipoinsulinémia e hiperglicemia, devem ser evitadas pois na presença de doença o seu efeito será imprevisível (Pujol 2020). Ainda assim, um estudo de Guedes e Rude (2013) conclui que a utilização de medetomidina numa baixa dose, de 5 μ g/kg IM 30 minutos antes da indução anestésica, pode ser benéfica para os pacientes, diminuindo os níveis de insulina e aumentando a glucose em circulação, sendo possível a diminuição da taxa de CRI de dextrose ao longo da operação.

A analgesia é essencial visto que a dor e o stress levarão à estimulação do sistema nervoso simpático, proporcionando um aumento das catecolaminas em circulação, e consequentemente a uma possível hiperglicémia. Assim é prudente o uso de analgesia locorregional em combinação com opióides de modo a controlar o stress cirúrgico (Wall 2008).

A indução poderá ser feita com tiopental, propofol ou alfaxalona uma vez que toda reduzem o metabolismo da glucose a nível cerebral. A utilização de etomidato deve ser evitada devido à supressão da adrenal. Após a intubação, a anestesia pode ser mantida com isoflurano ou sevoflurano, que têm maior redução no metabolismo cerebral do que o halotano (MacPhail 2019).

O animal deverá ser posicionado em decúbito dorsal e tanto o tórax caudo-ventral, como todo o abdómen deverão ser preparados assepticamente para a cirurgia (MacPhail 2019).

3.6.2.1.2. Intra-cirurgia

A glucose deverá ser constantemente medida, com intervalos de 15 a 30 minutos intracirurgicamente, devendo ter um acesso fácil para estas medições (Nelson 2015; Pujol 2020).

Assim, deve-se fazer uma laparotomia pela linha média ventral, com a inspeção do pâncreas e a sua palpação delicada de modo a reduzir o risco de pancreatite pós-cirúrgica (Kyles 2003). A maioria dos cães tem massas facilmente visíveis ao cirurgião que está a inspecionar o pâncreas. Numa minoria de casos, apesar de não serem visíveis, são palpáveis (Nelson 2015). Os nódulos encontrados são normalmente individualizados na superfície do pâncreas, pequenos (com 0,5 a 4cm), com uma cor que pode variar de amarela a vermelha escura. De lembrar, de que se deverá inspecionar a cavidade abdominal devido a possíveis metástases, entre elas, nos nódulos linfáticos, fígado, mesentério, omento, duodeno, baço ou rins (Kyles 2003; Nelson 2015).

Os nódulos podem ser removidos por enucleação ou pancreatectomia parcial, removendo o nódulo e parte do pâncreas situado distalmente a este (Kyles 2003). A nível do corpo do pâncreas deve-se sempre optar pela enucleação para evitar danos a nível dos ductos pancreáticos. Mesmo assim, a pancreatectomia parcial é a técnica mais aconselhada, uma vez que se remove uma margem de tecido normal em volta da massa (MacPhail and Fossum 2019).

Para a enucleação do nódulo deve-se sempre tentar preservar os ductos pancreáticos. Caso contrário, a sua ligação também é possível com fio absorvível 3-0 ou 4-0. Após a identificação da massa, deve-se incidir o mesoduodeno ou o omento que se encontram superficialmente. Principalmente para as lesões no corpo do pâncreas ou no aspeto proximal do lobo direito deve-se usar compressas para uma dissecação mais cuidadosa do tecido. Pode-se ligar ou cauterizar pequenos vasos pancreáticos, evitando danificar os vasos pancreático-duodenais. De modo a separar os lobos afetados do tecido adjacente faz-se uma dissecação com a ajuda de cotonetes esterilizadas ou pinças hemostáticas *Halsted Mosquito*. Antes da excisão da massa, deve-se identificar e suturar os vasos sanguíneos e ductos envolvidos na nutrição dessa porção a ser retirada. Por fim, retira-se o tecido afetado e fecha-se os orifícios feitos a nível do mesoduodeno ou omento (MacPhail and Fossum 2019).

A pancreatectomia parcial (figura 7), também denominada de fratura por sutura, consiste em passar fio não absorvível (3-0 ou 4-0) de um lado ao outro do pâncreas, pelas incisões no mesoduodeno ou omento, de modo a ficar situado proximalmente à lesão a ser retirada.

Em seguida, aperta-se a sutura, rasgando o parênquima, que liga vasos e ductos. Após retirar a

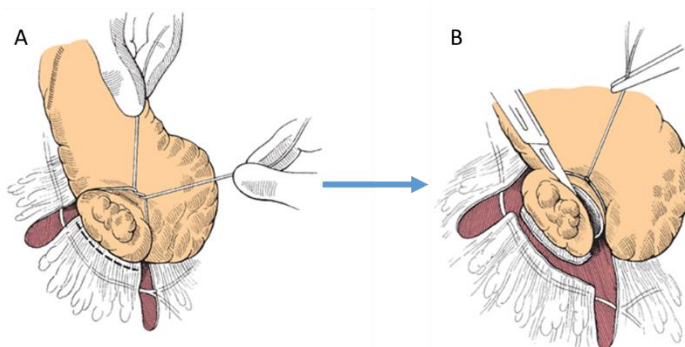


Figura 7: Técnica cirúrgica de pancreatectomia parcial. (A) Incisão no mesoduodeno e passar o fio não absorvível de um lado ao outro do pâncreas; (B) Apertar a sutura, rasgando o parênquima (adaptado MacPhail and Fossum 2019).

amostra distal à sutura, encerra-se os pontos de acesso do mesoduodeno com material absorvível (MacPhail and Fossum 2019). Outra possibilidade é fazer esta técnica usando um instrumento de energia bipolar para a selagem vascular (por exemplo, LigaSure™) que é capaz de promover a homeostase segura de vasos até 7mm de diâmetro, desnaturando o colagénio e a elastina contidos na parede vascular. Esta ferramenta, comparativamente com os sistemas convencionais bipolares, utiliza uma voltagem menor, não excedendo 50-80°C (contrastando com os 600°C atingidos por esses). O tempo de cura é menor; o risco de formação de cicatriz é menor; mostra ter menos sinais clínicos pós-cirúrgicos (como pancreatite); não necessita de introduzir material estranho ao corpo como suturas, cola de fibrina, agrafos ou clips vasculares; e menor tempo de hospitalização. Esta técnica permite ainda um acesso facilitado a massas que se encontrem a nível do corpo pancreático, comparativamente com as outras técnicas mencionadas (Wouters et al. 2011).

Em relação às possíveis massas metastáticas encontradas, estas devem ser, igualmente, eliminadas, quando possível. A identificação de metástases desconhecidas intra-operatoriamente não é raro (figura 8 e 9).

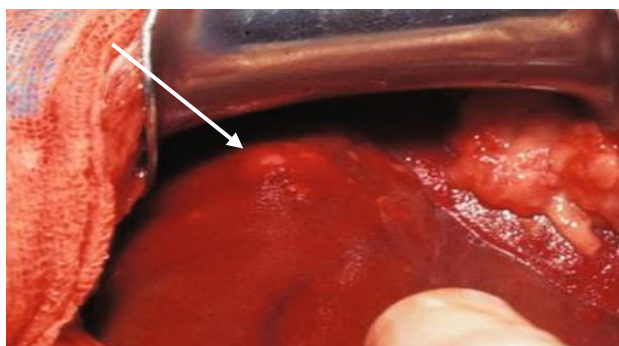


Figura 8: Focos esbranquiçados correspondentes a metástase hepática de insulínoma primário (adaptado de Cornell and Tobias 2018).

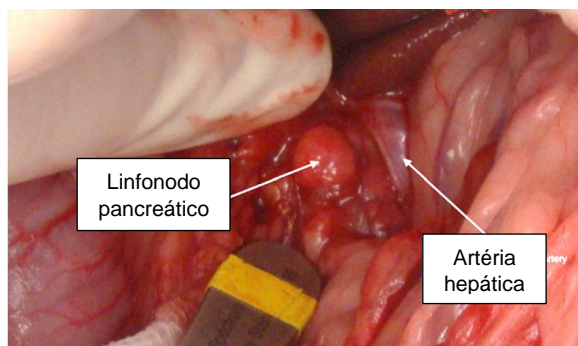


Figura 9: Linfadenomegália pancreática quando da cirurgia para excisão de insulínoma (adaptado de Goutal et al. 2012).

Mesmo assim, a eutanásia não está recomendada, uma vez que animais mesmo com metástases são capazes de viver desde vários meses até mais de um ano. Idealmente, se possível deve-se remover esses tecidos, submetendo-os posteriormente a uma análise histológica. Caso não seja possível retirar toda a massa, ou seja, demasiado arriscado ter consequências pós-operatórias (como pancreactomia), a remoção de apenas uma parte pode ser benéfica para a identificação, diagnóstico e a previsão de sobrevivência (Kyles 2003; Nelson 2015).

Aquando do insucesso na visualização e palpação da massa pancreática, poder-se-á realizar uma ecografia intra-operatória. Ainda assim, esta é uma técnica que ainda não é realizada rotineiramente, apesar de considerada como o método em medicina humana mais preciso na deteção em tempo cirúrgico (Goutal et al. 2012; Nelson 2015). Também se encontra descrito a utilização de azul de metileno nos casos em que é difícil a identificação da massa. O azul de metileno é um corante, que administrado pela via intravenosa, concentra-se nas glândulas paratiroides e no pâncreas endócrino. Além disto, cora intensamente as áreas hiperfuncionais, adenomatosas e carcinomatosas destes órgãos. A dose utilizada é de 3mg de azul de metileno por quilograma de peso vivo, misturando em 250mL de solução salina isotónica ao longo de 30 a 40 minutos (Nelson 2015). Esta técnica tem complicações importantes, como anemia por corpos de Heinz e insuficiência renal aguda, pseudo-cianose e possível pancreatite. Havendo cada vez mais o recurso da TC em fase dupla ou sendo a maioria dos tecidos neoplásicos identificados na cirurgia, o contraste com azul de metileno não é utilizado pela maioria dos médicos (Smeak 1988 como referido em Pujol 2020; Nelson 2015). Em casos extremos em que não se identifica o local da massa (havendo um diagnóstico positivo de insulínoma), pode-se fazer a pancreatectomia da margem esquerda ou direita do pâncreas, com a esperança de que o nódulo esteja nessa porção retirada (Nelson 2015).

Apenas como nota, em 2012, Hambrook e Kudnig, relataram dois casos de trombos a nível da veia pancreática-duodenal resolvidos intra-cirurgicamente.

No caso da presença ou previsivelmente advir uma pancreatite aguda, poder-se-á considerar a colocação de um tubo de alimentação em tempo anestésico (MacPhail and Fossum 2019).

A cirurgia por laparoscopia também é possível, apesar de ainda não ser muito descrita em medicina veterinária (figura 10). Em relação ao acesso à massa pancreática, torna-se essencial uma localização o mais exata possível pré-cirurgicamente, de modo a saber qual o decúbito do animal a adotar. O decúbito esternal oferece um bom acesso pelo flanco ao lobo direito pancreático

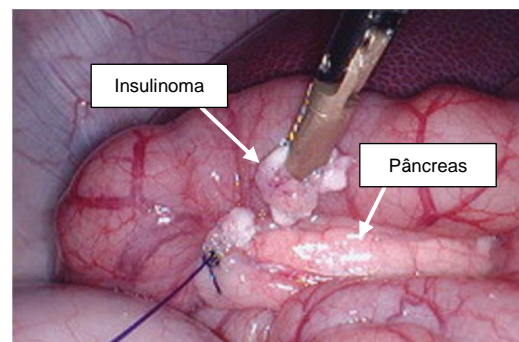


Figura 10: Cirurgia por laparoscopia para excisão de nódulo pancreático (adaptado de Cornell and Tobias 2018).

e à parte distal do lobo esquerdo; porém, neste posicionamento torna-se praticamente impossível o acesso à parte proximal do lobo esquerdo ou à porção do corpo do pâncreas. Em decúbito dorsal, já é possível o acesso a estas localizações; ficando prejudicada a visualização da porção distal do lobo esquerdo devido ao movimento cranial do omento e do estômago (Buishand et al. 2018).

3.6.2.1.3. Cuidados pós-cirúrgicos

A glucose deve ser monitorizada frequentemente nas primeiras 24 horas após a cirurgia.

Em caso de pancreatite, esta deverá ser tratada o mais rapidamente possível.

Um dia após a cirurgia poderá ser oferecida água e, caso não haja vômito, podem ser dadas pequenas refeições ao longo do dia. Assim que a glucose estabilize, a suplementação com dextrose no soro poderá ser descontinuada.

O sucesso da cirurgia a longo prazo será difícil de prever. Estes animais devem ser controlados, por exemplo todos os meses, de modo a verificar que o nível de glucose se mantém acima dos 70mg/dL (3,9 mmol/L), se realmente não houver recidivas. Nos casos em que a glucose desce abaixo desse valor, a probabilidade de se tratar de uma recidiva é grande, devendo fazer uma revisão dos valores de insulina (Nelson 2015).

3.6.2.1.4. Possíveis complicações

As complicações pós-cirúrgicas estão dependentes da experiência do cirurgião e o cuidado com a manipulação do pâncreas; com a localização da massa; com a presença ou ausência de metástases; e com a fluidoterapia adequada (Nelson 2015).

No tempo pós-cirúrgico pode haver um desenvolvimento de hiperglicemia passageira, até que as células β normais, suprimidas pela insulina, ganhem novamente função; ou uma manutenção da hipoglicemia durante dias a semanas. Cerca de 10% dos cães desenvolve *diabetes mellitus* após a cirurgia, confirmada apenas 1 a 2 dias após a descontinuação da fluidoterapia, tendo de fazer tratamento com insulina exógena por um período indeterminado (1 a 37 meses). Acredita-se que este mecanismo se deve à secreção inadequada de insulina pelas células β normais “atrofiadas” (Nelson 2015; Schoeman 2017).

Em relação aos animais que continuam hiperinsulinêmicos, mesmo após algumas semanas da cirurgia, considera-se que terá tecido metastático funcional ainda que não foi retirado. Nestes casos, deverá ser começado o tratamento médico (Nelson 2015).

A ocorrência de pancreatite também está descrita, tendo como sinais clínicos vômito e dor abdominal. De entre vários estudos que relatam este acontecimento, há uma variação de incidência de 10% a 43% de casos relatados (Mehlhaft et al. 1985 como referido em Nelson 2015; Leifer et al. 1986 como referido em Schoeman 2017; Trifonidou et al. 1998 como referido em Schoeman 2017; Lucroy et al. 1999 como referido em Schoeman 2017; Tobin et al. 1999 como referido em Kyles 2003; Feldman and Nelson 2004). Para minimizar esta probabilidade,

o manuseamento do órgão deve ser delicado e a fluidoterapia e a dieta as adequadas (Kyles 2003).

Outras possíveis complicações pós-cirúrgicas incluem cetoacidose diabética, atraso na cicatrização de feridas, arritmias ou paragens cardíacas, hemorragia, sépsis e leucopenia (Schoeman 2017).

3.6.2.2. Tratamento conservativo

O tratamento médico pode ser um recurso pré-cirúrgico, pós-cirúrgico ou quando a cirurgia não está indicada (Schoeman 2017). O objetivo deste tratamento é reduzir a frequência e a gravidade dos sinais clínicos, e evitar uma hipoglicemia acentuada (e não estabelecer uma euglicemia *per se*) (Nelson 2015). Posto isto, o tratamento poderá ser citotóxico de modo a eliminar as células β secretoras de insulina, ou com o intuito de apenas corrigir ou melhorar a hipoglicémia (Schoeman 2017).

3.6.2.2.1. Tratamento citotóxico

A estreptozotocina é um fármaco citotóxico, seletivo das células β , seja a nível pancreático ou metastático. Porém, tem a desvantagem de ser nefrotóxico em cães. Para uma redução deste risco, pode-se colocar o animal sobre diuréticos salinos (Moore et al. 2002; Schoeman 2017) de modo a que o tempo de contacto da substância com os túbulos renais seja inferior (Nelson 2015; Schoeman 2017). O procedimento aconselhado é começar com fluidoterapia (cloreto de sódio 0,9%) 3 horas antes; administrar estreptozotocina, 500mg/m², diluído na fluidoterapia por 2 horas; imediatamente após, uma injeção de butorfanol IM, 0,4mg/kg como antiemético (sem o efeito desejado neste estudo); terminando com fluidoterapia durante mais 2 horas (Moore et al. 2002). Estudos maioritariamente em cães submetidos a cirurgia incompleta das lesões, já relataram a utilização de um protocolo de quimioterapia a cada 3 semanas, com 5 tratamentos. Porém, além do efeito secundário do vômito, também foram detetados efeitos como anorexia, diarreia, diabetes mellitus, hipoglicemia e convulsões, hiperglicemia transitória, aumento da ALT, azotemia, trombocitopenia moderada e neutropenia moderada. Adicionalmente, os dias que os cães se mantiveram normoglicémicos foi semelhante aos casos tratados apenas cirurgicamente ou apenas medicamente (Moore et al. 2002). O uso desta substância ainda não é aconselhado uma vez que os efeitos da estreptozotocina no aumento da glicemia, no controlo dos sinais clínicos e no prolongamento do tempo médio de vida não são previsíveis, e tem efeitos adversos graves, podendo mesmo colocar em risco de vida (Nelson 2015; Schoeman 2017).

Existe ainda outro fármaco quimioterápico, o aloxana que é um derivado instável do ácido úrico, tendo não só toxicidade a nível das células das ilhotas pancreáticas, como também ação na estimulação da gliconeogénese hepática. Porém, há várias complicações associadas, como necrose tubular, falência renal e hiperglicemia persistente, e poucos estudos foram realizados em medicina veterinária (Goutal et al. 2012).

3.6.2.2.2. Tratamento regulador

Em relação à diminuição dos valores de glicemia, pode-se recorrer à modificação da dieta e ao tratamento com prednisolona, diazóxido ou somatostatina. As refeições devem ser pequenas, mas distribuídas ao longo do dia (3 a 6 porções ou a cada 4-8 horas) com uma dieta rica em gordura, proteínas, carboidratos e fibra (de modo a atrasar o trânsito intestinal, diminuindo a taxa de absorção da glucose), evitando açúcares mais simples como monossacarídeos, dissacarídeos, propilenoglicol e xarope de milho (Nelson 2015; Schoeman 2017). Deste modo, a dieta fornece o substrato para a insulina em excesso secretada pelo tumor, reduzindo a frequência dos episódios de hipoglicemia. Uma vez que a insulina promove a obesidade, deve-se controlar as calorias diárias. Por outro lado, o exercício deverá ser limitado a passeios à trela (Nelson 2015).

Os glucocorticoides deverão tornar-se uma opção quando a manipulação dietética já não é suficiente para o controlo da hipoglicemia. O efeito destas substâncias passa pelo antagonismo dos efeitos da insulina a nível celular, pela estimulação da glicogenólise e providenciando substratos para a gliconeogénese (Nelson 2015). A prednisolona é um fármaco barato, usado quando o animal já está estável (em crises usa-se a dexametasona, como já mencionado). A dose normalmente recomendada é de 0,25mg/kg BID, mas poderá ser adaptada consoante os sinais clínicos do animal (Nelson 2015; Schoeman 2017). O recurso à corticoterapia também está descrita nos casos em que há conjuntamente polineuropatia periférica (Nelson 2015).

O diazóxido é uma benzotiadiazina anti-hipertensiva, não diurética, que inibe o encerramento dos canais de ATP dependentes de K^+ , situados nas células β do pâncreas, de modo a inibir a despolarização, não havendo a abertura dos canais de Ca^{2+} . Deste modo, haverá uma menor exocitose das vesículas que contêm a insulina. Além deste mecanismo, o diazóxido estimula a glicogenólise e a gliconeogénese e inibe o consumo de glucose pelos tecidos, elevando a concentração de glucose no sangue (Nelson 2015). Esta substância é normalmente utilizada quando o animal já está sob ação dos glucocorticoides numa dose baixa, associando, ou para quando os glucocorticoides já não estão a ter o efeito desejado ou com muitos efeitos secundários. Neste último caso, dever-se-á baixar a dose de glucocorticoides e associar ao diazóxido (Nelson 2015). A dose pode variar entre 10 e 60mg/kg/dia PO, devendo ser distribuída para ser dada a cada 12 ou 8 horas. A dose inicial deverá ser a mais baixa, aumentando conforme a necessidade de cada animal (Nelson 2015; Schoeman 2017). Nos animais com disfunção hepática deve-se ter muito cuidado no seu uso (MacPhai and Fossum 2019). Os diuréticos tiazídicos podem potenciar o efeito, podendo ser associados (1-2mg/kg PO BID) caso o efeito do diazóxido não seja suficientemente efetivo (Nelson 2015). Segundo um estudo de Leifer et al. (1986), citado por Nelson (2015), 9 de 14 cães tiveram uma boa resposta ao tratamento. Os sintomas secundários são muito raros, mas

entre eles estão ptialismo, vômito, anorexia, anemia aplástica, cataratas, supressão medular, trombocitopenia, diarreia, taquicardia e retenção de fluídos (Schoeman 2017; MacPhai and Fossum 2019). As limitações da utilização deste fármaco relacionam-se com a sua disponibilidade e valor (Schoeman 2017). Este tratamento ainda não foi relatado em gatos, não havendo estudos sobre as doses a utilizar (Nelson 2015).

Como análogo da somatostatina utiliza-se o octreotido. Este fármaco inibe a secreção de insulina ao ligar-se com os recetores da somatostatina presentes nos tumores secretores de insulina, dependendo destes recetores para o seu efeito (Nelson 2015; Schoeman 2017). O octreotido é usado especialmente no controlo de sinais clínicos relacionados com a hipersecreção hormonal do polipéptido vasoativo intestinal, da gastrina e da glucagina. Apesar da menor frequência, também tem sido utilizado como inibidor do crescimento tumoral em tumores endócrinos pancreáticos (Nelson 2015). Deste modo, a administração IV pode levar a uma diminuição rápida da concentração de insulina e, conseqüentemente, um aumento da glucose. A resposta de cada animal varia muito uma vez que esta substância depende da expressão variável dos recetores de somatostatina (Buishand et al. 2012; Schoeman 2017) e também poderá inibir a glucagina e a secreção da HC (Schoeman 2017). Se estes efeitos forem superiores aos da supressão da insulina, a hipoglicémia poderá ser ainda mais acentuada (Schoeman 2017). A dose descrita e aconselhada varia de 10 a 40 µg SC duas a três vezes por dia (Nelson 2015), tendo resultados positivos em cerca de 40 a 50% dos cães tratados com esta substância (Nelson 2014). Para um melhor estudo dos efeitos, Robben et al. (2006) citado por Schoeman (2017), após um ensaio comparativo dos efeitos do octreotido em animais com insulinoma e animais saudáveis, detetou apenas uma diminuição de concentração plasmática de insulina, realçando que os níveis de glucagina, HC e ACTH se mantiveram inalterados. Infelizmente, esta substância é bastante cara; deverá ser administrada por via subcutânea; tendo um tempo de vida curto, deve de ser repetida várias vezes ao dia; e ainda há animais que se tornam refratários a longo prazo (Nelson 2015). Este fármaco ainda não foi estudado em gatos (Gunn-Moore and Simpson 2013).

3.6.3. Outros tratamentos em estudo

Estudos em humanos têm vindo a ser realizados com o intuito de realizar uma terapêutica mais dirigida. A investigação tem como base a sobre-expressão dos recetores da tirosina quinase, recetores do fator de crescimento epidérmico, fatores de crescimento do endotélio vascular e recetores de crescimento semelhantes aos de insulina, identificados em insulinomas. Estes potenciais marcadores moleculares têm resultado em vários estudos relacionados com medicações como o gefitinib, malato de sunitinib, sorafenib, toceranib e masitinib (Viola and Sosa 2005; Delaunoit et al. 2008). Esta é uma área de estudo que poderá trazer uma evolução terapêutica de insulinomas em pequenos animais.

Recentemente, Flesner et al. (2019) relataram o uso do tratamento associativo de toceranib (2,5 mg/kg PO, de 2 em 2 dias) e prednisolona (0,63mg/kg BID, com posterior diminuição da dose) num cão no estágio metastático III. Este caso mostrou resultados promissores, resultando num maior tempo de sobrevivência (ainda vivo aquando da publicação, 24 meses) e de controlo da euglicémia (20 meses). Ainda está relatado o uso de toceranib como monoterapia num caso clínico, onde o animal se manteve euglicémico pelo menos durante 4 meses e meio (até à data da publicação) (Dias et al. 2020). O toceranib, apesar de pouco estudado em insulinosas, tem sido usado com regularidade como quimioterápico inibidor da tirosina quinase em outras situações (como em mastocitomas). Deste modo, as precauções e a monitorização do paciente aquando do tratamento já estão bem descritas. Os parâmetros que se deve ter maior atenção são sinais gastrointestinais, neutropenia, anemia, azotemia, hipoalbuminemia, proteinúria, aumento da pressão arterial e aumento do rácio proteína/creatinina urinário.

Nos últimos anos, também tem sido investigado a utilização de inibidores de mTOR (proteína alvo da rapamicina em mamíferos) e PI3K/mTOR (NVP-BEZ235) de modo a regular a via do mTOR/PT70S6K (presente em mamíferos) envolvida na proliferação e patogénese do insulinoma. Por outro lado, nenhum estudo é feito em animais de companhia e, sendo os insulinosas humanos maioritariamente não funcionais, esta hipótese terapêutica poderá vir a não ser útil nestes casos (Zhan et al. 2012).

3.7. Prognóstico

Dado que os insulinosas têm características maioritariamente malignas, com recorrências a aproximar os 100%, e formam metástases na maioria dos casos, o prognóstico a longo prazo é reservado a grave (Kyles 2003; Nelson 2015).

Poder-se-á ter dois acessos distintos ao prognóstico desta doença. Um em relação ao tempo que o animal perdura euglicémico, ou seja, sem sinais clínicos, outro ao tempo de sobrevivência (Goutal et al. 2012).

Segundo estudos mais antigos, o tempo média de vida nos cães submetidos a cirurgia encontrava-se entre 12 e 14 meses (com uma normoglicémia de 11,6 meses), sendo que os que eram sujeitos a tratamento médico unicamente apenas tinham em média 74 dias (Feldman et al. 1982 como referido em Schoeman 2017; Leifer et al. 1986 como referido em Schoeman 2017; Caywood et al. 1988 como referido em Pujol 2020; Dunn et al. 1993 como referido em Schoeman 2017; Trifonidou et al. 1998 como referido em Schoeman 2017; Lucroy et al. 1999 como referido em Schoeman 2017; Tobin et al. 1999 como referido em Nelson 2015). Felizmente, com a evolução em termos diagnósticos, médicos e cirúrgicos, estudos mais recentes de Polton et al. (2007) revelaram um tempo de sobrevivência de 785 dias após pancreatectomia parcial, 196 dias com tratamento apenas médico, e 1316 dias no grupo de animais em que se usou prednisolona associada à pancreatectomia (tratamento médico e

cirúrgico). Pela experiência de Nelson (2015), há um registro de aproximadamente 10%-15% de cães que morrem ou são submetidos à eutanásia intra-cirurgicamente ou até um mês após a cirurgia devido a doença metastática grave, hipoglicemia incontrollável ou pancreatite; 20%-25% de cães que morre ou é submetido à eutanásia nos 6 meses após a cirurgia devido a doença metastática disseminada ou hipoglicemia recorrente; e os restantes 60%-70% dos cães que vive além dos 6 meses após a operação, muitos chegando a ultrapassar o ano de idade, até ao reaparecimento de hipoglicemia e em que necessitam de eutanásia ou leva à morte do animal. Os animais com lesões metastáticas que sejam submetidos a nova cirurgia podem ter uma melhor resposta ao tratamento médico, prolongando o seu tempo médio de vida, podendo mesmo chegar a mais de 2 anos de idade sem sinais clínicos (Nelson 2015).

Os cães que se situavam no estágio I da doença tiveram um intervalo maior até novos sintomas, sendo que cerca de 50% continuaram normoglicêmicos após 14 meses; enquanto que apenas 20% dos cães no estágio II e III se mantiveram saudáveis nesses mesmos meses (Caywood et al. 1988 como referido em Schoeman 2017). Em geral, os cães submetidos a cirurgia tem uma maior esperança de vida comparativamente com aqueles submetidos apenas a tratamento médico (Polton et al. 2007; Schoeman 2017).

As medições de glicemia pós-operatórias também mostraram ter influência no tempo de vida. Os animais com hipoglicemia persistente tiveram um pior prognóstico (Caywood et al. 1988 como referido em Schoeman 2017), enquanto os que apresentaram hiperglicemia ou normoglicemia tiveram um melhor prognóstico (Trifonidou et al. 1998 como referido em Schoeman 2017).

Estes números podem variar conforme o tamanho do tumor, o índice mitótico, a classificação tumoral, a fibrose do estroma, a presença de necrose e núcleos atípicos na citologia, o tempo que levou até ao diagnóstico e tratamento, aos protocolos mais ou menos radicais, e ao tratamento médico continuado (Herrtage 2009; Buishand et al. 2010; Buishand et al. 2012; Buishand et al. 2014; Nelson 2015; Schoeman 2017). Por outro lado, a idade, sexo, peso corporal, sinais clínicos e duração, detecção ecográfica, localização da massa, a presença de doença metastática ou a concentração de glucose e insulina, não foram significativamente associados ao prognóstico da doença (Schoeman 2017).

Em relação aos gatos, o prognóstico é bastante variável, mas um rápido diagnóstico e a excisão da massa irão com certeza aumentar o tempo de remissão. São necessários mais estudos para determinar os fatores que estão associados a uma remissão mais longa e a um tempo de sobrevivência maior (Gunn-Moore and Simpson 2013; Gifford et al. 2020).

4. ESTUDO RETROSPETIVO DE 15 CASOS CLÍNICOS

4.1. Objetivos

Este estudo retrospectivo tem como objetivo realçar a importância da doença do insulínoma, salientando os sinais clínicos demonstrados pelos nossos pacientes, a complexidade do diagnóstico e tratamento, e o prognóstico associado à doença. Para tal, propõe-se a: (i) estudar a amostra de modo a caracterizar epidemiologicamente a prevalência de insulínomas, (ii) caracterizar a apresentação clínica, o diagnóstico laboratorial, imagiológico e histológico/anatomopatológico e os tratamentos efetuados, (iii) estabelecer o prognóstico relativo às diferentes abordagens terapêuticas. Sendo que um dos casos pertencente ao estudo foi acompanhado ao longo do estágio, este é ainda aqui descrito de modo a ilustrar a complexidade da abordagem clínica dos insulínomas.

4.2. Material e Métodos

4.2.1. Amostra em estudo

Neste estudo foram avaliados cães com o diagnóstico analítico, imagiológico e/ou histopatológico de insulínoma realizado no Hospital Veterinário do Atlântico (HVA) e no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (HEV-FMV), no período de agosto de 2003 a julho de 2020.

Para a análise dos dados, procedeu-se à identificação dos animais e à obtenção de todo o historial clínico, exames complementares realizados, tratamento instituído e duração da euglicemia em cada “episódio” e o tempo de sobrevivência (associada ou não a morte devido à doença em questão). Por episódio, entendeu-se a ida do animal à CAMV, seja devido a sintomatologia ou para avaliação da doença em causa (esta amostra corresponde assim a um total de 21 episódios). Para tal, recorreu-se principalmente às bases de dados informatizadas OranGest VET® (no HVA) e GuruVet® (no HEV-FMV). Em 2 casos foi necessário entrar em contacto com outros CAMV's (Centro de atendimento médico-veterinário), dado serem de referência e terem seguimento clínico por outros colegas médicos veterinários. Noutros 4 casos houve a necessidade do contacto com os tutores de modo a ter uma atualização da situação. Em relação ao estudo pormenorizado do caso acompanhado em estágio, foi requerida a permissão da tutora para a utilização dos dados do animal.

Fez-se então o registo das informações necessárias de modo a analisar tanto os dados da amostra em geral como o estudo de caso.

4.2.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os canídeos com registo de diagnóstico de insulínoma nas bases de dados dos respetivos hospitais veterinários, entre agosto de 2013 e julho de 2020. Considerou-se como diagnóstico aqueles que tivessem uma hipoglicémia concomitante com uma hiperinsulinémia ou aqueles com hipoglicémia e outro meio de diagnóstico imagiológico associado (ecografia abdominal ou TC).

4.2.3. Critérios de exclusão

Alguns canídeos foram excluídos do estudo, como aqueles com suspeita de insulínoma nas ecografias de referência, mas sem qualquer registo de história clínica ou outro acompanhamento médico no respetivo CAMV, ou os canídeos suspeitos por sinais clínicos, mas que não prosseguiram com exames de diagnóstico, seja por razões económicas do tutor, seja por razões médicas em que outras alterações mais graves careciam na altura de maior atenção.

De realçar, também, a exclusão de um caso clínico atípico, em que todos os sinais clínicos e evolução do caso eram compatíveis com a existência de insulínoma. Ao exame histopatológico da massa abdominal retirada ofereceu um resultado compatível com carcinoma da suprarrenal supranumerária (já identificada como um possível mielolipoma ou neoplasia adrenal à ecografia), sendo que o animal tinha mais duas adrenais com textura normal e em locais fisiológicos. Posteriormente à cirurgia teve sinais clínicos esperados após a excisão de um insulínoma, sendo que o animal se tornou diabético até ao reaparecimento de outra lesão, por sua vez localizada no pâncreas.

4.2.4. Exames complementares de diagnóstico

Nos registos dos animais em estudo analisaram-se os vários exames complementares de diagnóstico utilizados e respetivo resultado. O estudo integrou análises laboratoriais, como análises hematológicas, bioquímicas gerais e doseamento de insulina e exames imagiológicos como radiografia abdominal, ecografia abdominal e TC.

Dada a variabilidade de escolhas de testes bioquímicos utilizados, optou-se por avaliar e fazer a análise dos parâmetros já descritos anteriormente como aparecendo mais comumente alterados, apesar de não serem específicos da doença em causa (Schoeman 2017, Kyles 2003). Deste modo, avaliou-se a albumina, o fósforo, o potássio, a ALT e a FAS. O nível de glucose foi um parâmetro analisado em separado dada a importância deste valor na doença em questão, não havendo a distinção entre a sua avaliação capilar (com recurso a glucómetro portátil) ou laboratorial. A insulina foi enviada em todos os casos para o laboratório DNAtch® (análise por quimioluminescência).

De realçar que a maioria das TC's foram realizadas em fase dupla, com exceção do caso N.º15 que foi realizada em fase tripla.

O diagnóstico histopatológico foi feito através de massas pancreáticas excisadas em tempo cirúrgico, nos casos em que o tratamento envolveu a sua extirpação. De realçar que dois laboratórios diferentes estiveram envolvidos, o Segalab e o Laboratório de Anatomia Patológica da FMV-UL.

4.2.5. Tratamento

Os tratamentos instituídos incluíram aqueles que são considerados a curto-prazo, quando a apresentação é em contexto de urgência para o imediato restabelecimento de níveis

de glucose, e a longo-prazo, podendo estes serem médicos e/ou cirúrgicos. Os tratamentos médicos considerados relevantes para este estudo incluiu aqueles que foram prescritos especificamente para o tratamento do insulínoma (e não outros para doenças concomitantes). Ainda a realçar a inclusão do tratamento dietético nesta categoria, apesar de na análise posterior ser muitas vezes considerado separadamente da terapêutica farmacológica. Em relação ao tratamento cirúrgico teve-se em conta as diferentes possibilidades de abordagem cirúrgica.

4.2.6. Prognóstico

O prognóstico foi feito com base do tempo de euglicemia de cada animal e do tempo de sobrevivência desde que a doença foi identificada. De realçar que o tempo em que o animal permaneceu euglicémico, apesar de ter sido o melhor termo encontrado, pode envolver algum erro, visto que há animais que se adaptam a glicémias abaixo do valor de referência, não tendo desde logo sintomatologia e portanto vir a consulta apenas algum tempo depois da real alteração do nível de glicémia (Schoeman 2017).

4.2.7. Análise estatística

Após a recolha integral da informação nas fichas clínicas, procedeu-se à sua análise através do programa informático Microsoft® EXCEL e SPSS®.

4.3. Resultados

De modo a sistematizar e compilar toda a informação recolhida para cada caso, organizou-se uma tabela resumo (anexo 2).

4.3.1. Caracterização da amostra

A população foi composta por um total de 15 canídeos, sendo que 4 destes tiveram mais do que um episódio associado à doença em causa.

Relativamente ao género, os machos constituem 53,33% (8), sendo apenas um castrado; e as fêmeas 46,67% (7), 4 delas esterilizadas (Tabela 4). As raças da amostra tiveram uma distribuição entre indiferenciada (9 animais), Boxer (2 animais), Buldogue francês, Labrador Retriever, Teckel e West Highland White Terrier (1 animal cada) (Tabela 4).

		Número	FR (%)
Género	Macho inteiro	7	46,67
	Fêmea inteira	3	20,00
	Fêmea ovariectomizada	4	26,67
	Macho orquiectomizado	1	6,67
	Total	15	100
Raça	Indiferenciado	9	60,00
	Boxer	2	13,33
	Buldogue francês	1	6,67
	Labrador Retriever	1	6,67
	Teckel	1	6,67
	West Highland White Terrier	1	6,67
	Total	15	100

Tabela 4: Distribuição descritiva da população em relação a género e raça.

A idade ao diagnóstico dos pacientes teve uma variabilidade entre 5 (mínima) e 15 anos (máxima), como demonstrado no gráfico 3, com uma média de $9,7 \pm 3,18$ anos.

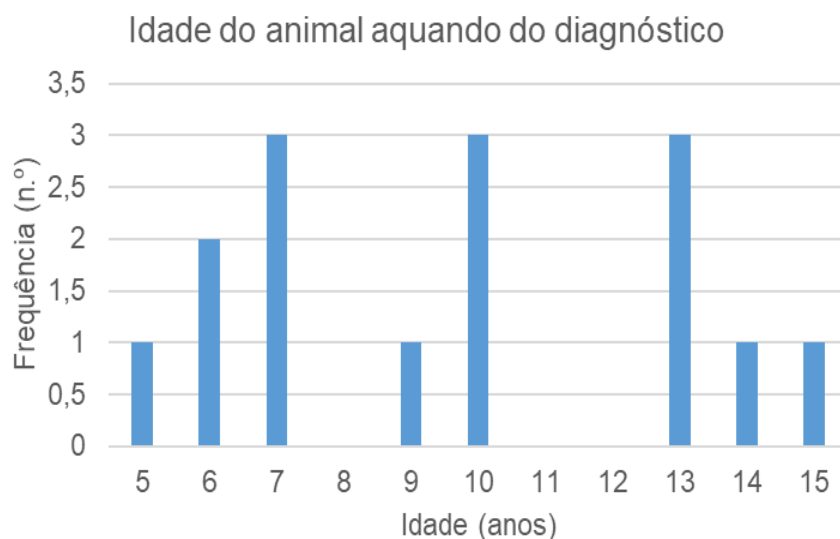


Gráfico 3: Histograma ilustrativo da idade dos animais em estudo aquando do diagnóstico de insulínoma.

4.3.2. Sinais clínicos

Ao longo dos 21 episódios, os sinais clínicos demonstrados variaram como demonstra o gráfico 4. De referir que 2 episódios não demonstraram quaisquer sinais clínicos, apresentando-se à CAMV para revisão da doença em causa ou para revisão de outra doença concomitante. A fraqueza foi o sinal clínico que se demonstrou mais prevalente (9 animais), seguida das convulsões e da prostração (apresentadas por 6 animais cada).

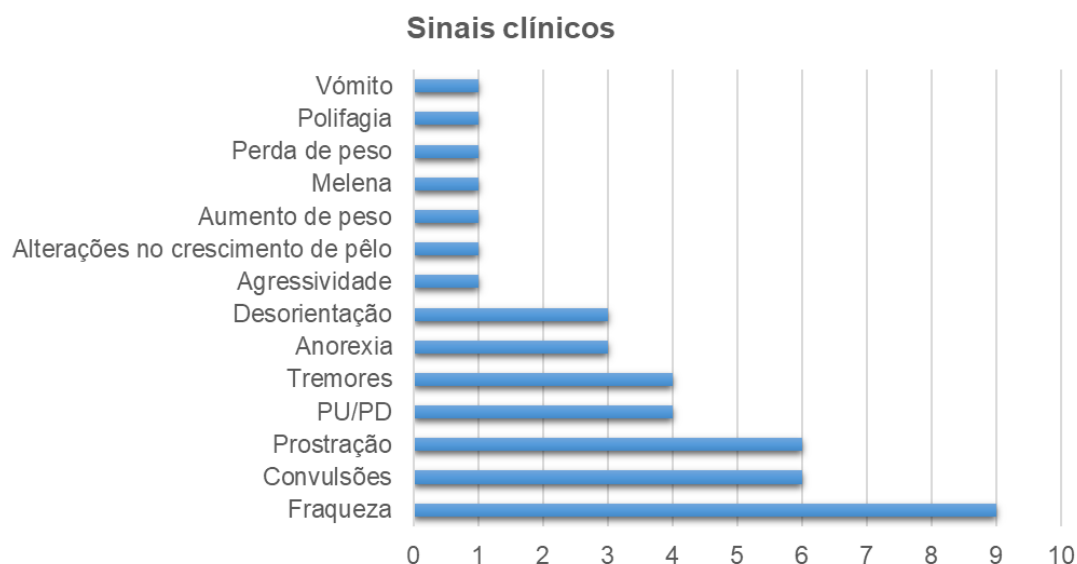


Gráfico 4: Frequência absoluta dos sinais clínicos presentes nos vários episódios.

4.3.3. Exame físico

Em todos os 21 episódios foi feito um exame físico (gráfico 5), sendo que em 42,86% (9 episódios) não houve qualquer alteração de registo. Em todos os outros houve alguma alteração solitária (8 episódios, 38,09%) ou conjuntos de alterações concomitantes (4 episódios, 19,0%).

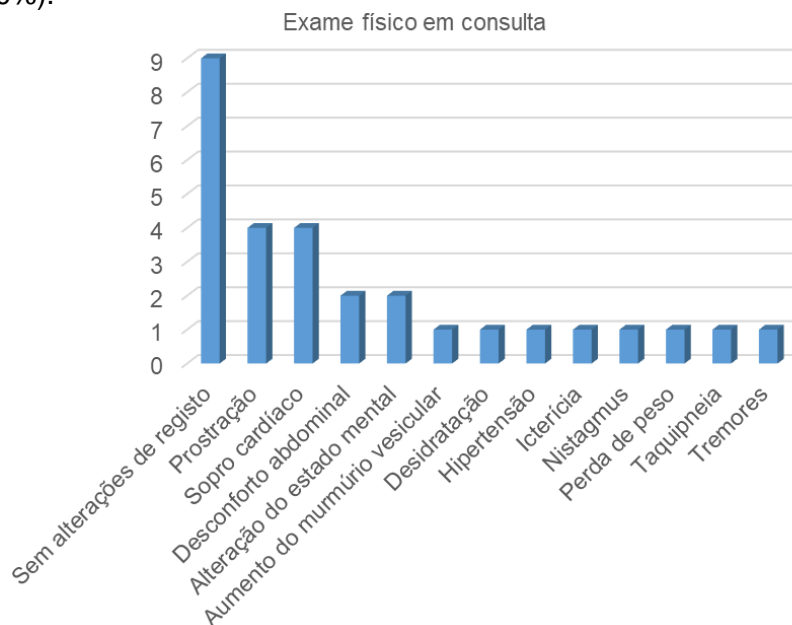


Gráfico 5: Histograma de distribuição das alterações encontradas ao exame físico em consulta.

4.3.4. Doenças concomitantes

De todos os animais analisados neste estudo, 86,7% (13 animais) apresentaram alguma doença concomitante ao insulinoma (gráfico 6). Cerca de 33,3% dos canídeos chegou mesmo a apresentar mais do que uma doença concomitante, sendo que os restantes cerca de 53,3% demonstraram ter apenas mais uma doença associada. Apenas 2 animais, 13,3% da população analisada, não tinham qualquer doença concomitante, além do insulinoma.

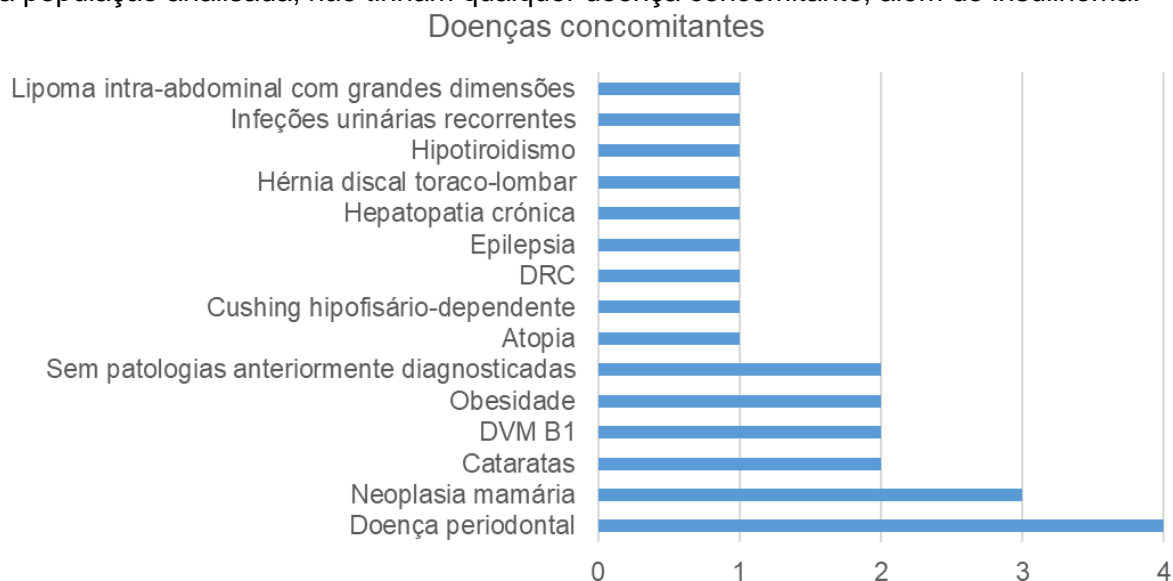


Gráfico 6: Distribuição absoluta das doenças concomitantes ao insulinoma na população em estudo.

A situação que se mostrou mais prevalente foi a doença periodontal, sendo que, apesar de aqui generalizada, foi identificada, na altura do exame físico, diferenciadamente consoante o seu grau. De realçar outra doença oncológica associada, a neoplasia mamária em cadelas.

4.3.5. Exames complementares de diagnóstico

4.3.5.1. Análises laboratoriais

O hemograma foi realizado em 18 das 21 visitas às CAMV's (tabela 5), sendo que 11 desses resultados mostraram-se dentro de parâmetros fisiológicos, sem qualquer tipo de alteração. Por outro lado, 7 dos hemogramas tinham alguma alteração, 4 com uma única alteração, 2 com duas alterações concomitantes e 1 com cinco alterações concomitantes.

Alterações ao hemograma		
Sem alterações		11
Eritrograma	Anemia	1
	Eritrocitose	1
	Trombocitose	2
Leucograma	Leucocitose	4
	Neutrofilia	2
	Linfopénia	1
	Monocitose	2

Tabela 5: Resultados analíticos dos hemogramas realizados.

A alteração que ganha mais destaque é a leucocitose, com 4 pacientes a apresentá-la.

As alterações detetadas a nível bioquímico encontram-se organizadas na tabela 6.

Alterações nas Bioquímicas	Análises realizadas	Análises com alteração	Frequência relativa
Hipoalbuminémia	17	0	0%
Hipofosfatémia	0		
Hipocalémia	8	1	13%
Aumento da ALT	17	4	24%
Aumento da FAS	17	3	18%

Tabela 6: Alterações de registo nas análises bioquímicas.

Dos 21 episódios, 3 dos casos não realizaram qualquer tipo de análise bioquímica. A quantificação do fósforo não foi avaliada em nenhum dos casos. A avaliação da albumina, apesar de avaliada em 17 episódios, em nenhum deles esteve alterada. Já o potássio, avaliado apenas em 8 episódios teve apenas 1 alteração. O aumento da ALT e da FAS foram as que tiveram uma maior alteração sendo que se encontraram alteradas em 24% e 18% dos episódios analisados, respetivamente.

No que concerne o valor de glucose, dividiu-se a análise em três categorias, abaixo dos 30mg/dL, entre os 30-60mg/dL (ainda considerado hipoglicemia) e acima dos 60mg/dL, valor considerado como normal. Avaliando os casos em questão (gráfico 7), há uma clara maioria que se apresentam com hipoglicemia (90,47%), havendo apenas 2 com valores acima dos 60mg/dL (63 e 68mg/dL). A média dos níveis de glucose foi de 34,29mg/dL.

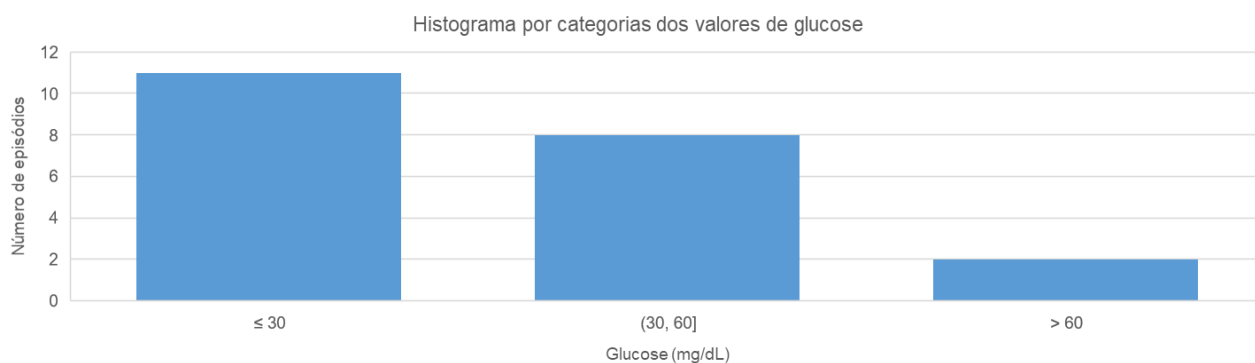


Gráfico 7: Histograma categórico dos resultados do valor de glucose sanguíneo nos vários episódios.

O valor de insulina no sangue foi analisado em 16 dos 21 episódios, com uma distribuição contendo um mínimo de <3 μ U/ml e um máximo de 81 μ U/ml, com uma média de 29,9 μ U/ml (gráfico 8). Um dos episódios, apesar de analisado, não foi incluído nesta distribuição, dado que não foi possível a obtenção do valor do teste (apenas ficando com a referência do aumento do mesmo).

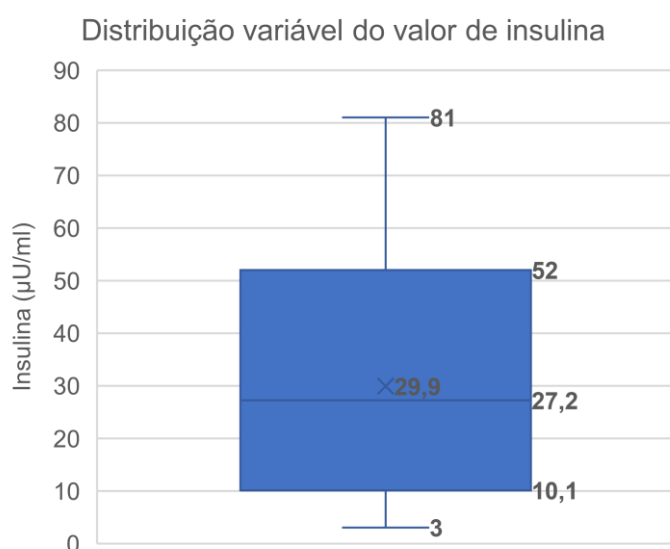


Gráfico 8: Box-plot da distribuição dos valores de insulina sanguínea nos vários episódios.

Foi ainda executado um histograma por categorias (gráfico 9) de modo a analisar os resultados para o diagnóstico final de insulínoma, sendo que abaixo de 5 $\mu\text{U/ml}$ será normal, entre 5-10 $\mu\text{U/ml}$ será um valor que poderá ser dúbio, 10-20 $\mu\text{U/ml}$ já se terá uma confirmação de insulínoma (apesar de valores considerados normais aquando de glicémias dentro dos valores de referência), e acima de 20 $\mu\text{U/ml}$ em que já são níveis de insulina, independentemente, anormais indicando igualmente a presença de insulínoma (Nelson 2019).

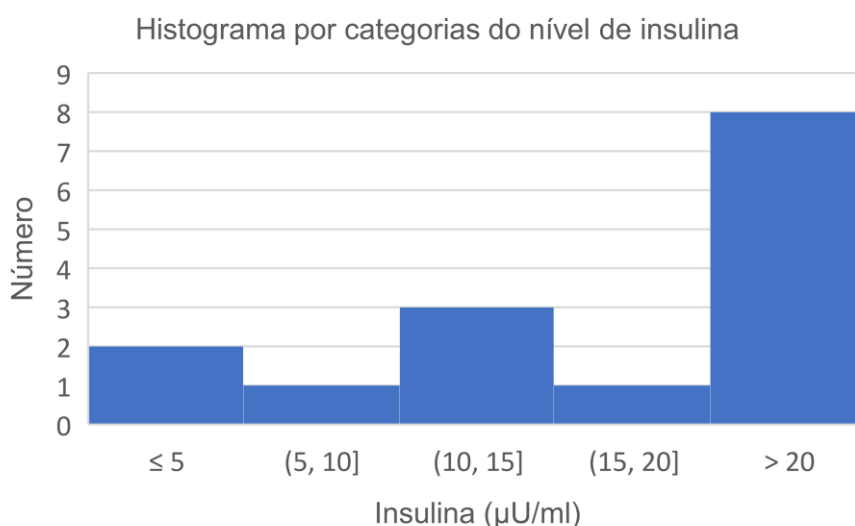


Gráfico 9: Distribuição dos níveis de insulina sanguínea por categorias.

A maioria dos animais, 80%, encontraram-se na referência de insulínoma confirmado. Um dos animais com um valor dúbio e 2 que não corroboram com o diagnóstico.

4.3.5.2. Exames imagiológicos

A radiografia abdominal foi realizada em apenas 6 episódios, sendo que 3 deles mostraram alterações, um com efeito de massa (veio a revelar-se ser um lipoma intra-abdominal), um com esplenomegalia e outro com o eixo do estômago com ligeiro desvio cranial.

Ecograficamente foram vistos 18 dos 21 episódios, sendo que 2 dos casos não tinham alterações ecográficas de registo. Em relação a outras alterações, estas encontram-se organizadas na tabela 7, com destaque para a identificação de alterações pancreáticas em 12 dos episódios. Dada a existência concomitante de alterações pancreáticas, hepáticas e/ou esplénicas e o potencial grau de metastização dos insulínomas nos restantes órgãos mencionados, procedeu-se a uma análise descritiva destas, sintetizadas na tabela 8 (total de casos de pâncreas afetado isoladamente de 4). Na maioria dos casos foi possível a localização dos nódulos a nível pancreático (10 episódios). O local com maior prevalência foi a nível do corpo, com 6 identificações, e ainda outra que abrangia tanto o corpo como o lobo esquerdo pelas dimensões atingidas. No lobo esquerdo identificaram-se 2 nódulos e no direito

apenas 1 (tabela 9). Em relação à dimensão identificada obteve-se um mínimo de 6mm e um máximo de 20mm.

Exame ecográfico		
Órgão	Alteração	Número
Pâncreas	Nódulos	12
Fígado	Nódulos	4
	Hepatomegalia	2
	Alterações generalizadas da ecogenicidade	3
Baço	Nódulos	4
	Esplenomegalia	1
Adrenais	Aumento	3
Próstata	Hiperplasia benigna	1
	Quistos	1
	Prostatite	1
Vesícula biliar	Lamas	2
Rins	Doença cortical degenerativa	1
Outros	Lipoma intra-abdominal	1

Tabela 8: Alterações detetadas à ecografia abdominal.

Alterações concomitantes	Número
Pâncreas isoladamente	4
Pâncreas + Fígado	3
Pâncreas + Baço	2
Fígado + Baço	1
Pâncreas + Fígado + Baço	1

Tabela 7: Alterações ecográficas concomitantes em diferentes órgãos.

Localização pancreática	Número
Corpo	6
Corpo/lobo esquerdo	1
Lobo direito	1
Lobo esquerdo	2
Não diferenciado	2

Tabela 9: Localização ecográfica dos nódulos pancreáticos.

A TC foi realizada em 8 dos episódios, que identificou alterações compatíveis com insulinoma a nível pancreático em 5 dos casos. Porém, também há casos em que se tinha diagnosticado alterações pancreáticas à ecografia abdominal, mas que não foram visíveis à TC (tabela 10).

Comparação de resultados de exames imagiológico		
Ecografia	TC	Número
Verde	Verde	2
Verde	Vermelho	3
Vermelho	Verde	3
Vermelho	Vermelho	0
Total		8

Tabela 10: Comparação da deteção de insulinomas através de ecografia e T. Verde: detetado. Vermelho: não detetado.

4.3.5.3. Anatomopatologia

Dos 15 casos, apenas 6 fizeram análise histopatológica, correspondendo àqueles que foram submetidos a tratamento cirúrgico. Todos os resultados obtidos foram compatíveis com insulinoma.

4.3.6. Tratamento

O resumo dos tratamentos executados nos vários episódios a curto e longo prazo apresentam-se sistematizados descritivamente na tabela 11.

Tratamento		Número	
Curto-prazo	Fluidoterapia suplementada (FS)	3	
	FS + Corticoterapia	7	
Longo prazo	Cirúrgico	Enucleação	3
		Pancreatectomia parcial	2
		Ambas as técnicas acima	1
	Médico	Corticoterapia	12
		Toceranib	1
		Ambas as medicações acima	2

Tabela 11: Escolha das diferentes opções de tratamento.

O tratamento de urgência, a curto-prazo, foi necessário em 10 dos 21 episódios, isto é, 10 canídeos chegaram à CAMV com alterações que exigiram a hospitalização e correção da glucose sanguínea. Para tal, 3 apenas necessitaram de fluidoterapia suplementada com glucose (variação de concentração de 2,5% a 30%) e 7 casos, além da fluidoterapia suplementada, foram administrados corticosteróides (prednisolona, metilprednisolona ou dexametasona).

O tratamento a longo prazo apenas não foi utilizado no caso 10 e 13 devido a doença concomitante grave e de indefinição do diagnóstico, respetivamente. Em 4 dos casos ambos os tratamentos, médico e cirúrgico, foram usados em tempos diferentes (isto é, todos aqueles em que se recorreu à cirurgia, a medicação foi associada antes ou após esta mesma). Em 2 casos recorreu-se apenas à cirurgia. Nos restantes 7 casos recorreu-se ao tratamento médico com fármacos.

A opção cirúrgica sucedeu-se em 6 dos episódios, sendo que, isoladamente, a enucleação foi usada em 3 dos casos e a pancreatectomia parcial em 2 animais. Apenas um dos canídeos foi submetido a cirurgia envolvendo ambas as técnicas, excisando dois nódulos pancreáticos presentes.

Recorreu-se à medicação a longo prazo em 15 dos 21 episódios (cerca de 71%), sendo que se utilizou recursos diferentes para o controlo do insulinoma. A corticoterapia foi a mais utilizada, seguindo-se a utilização do toceranib em conjunto com a corticoterapia e, por fim, o

toceranib isoladamente. De realçar duas situações (caso N.º 6 e N.º 14 episódio 3) em que o toceranib foi inicialmente instituído, mas acabou por ser descontinuado.

A dieta foi algo que se teve em consideração em 15 dos 21 episódios (71%), reforçando as várias refeições diárias.

4.3.7. Prognóstico

Após cada episódio, o tempo médio de manutenção da euglicemia foi de, aproximadamente, 141 dias, com um mínimo de 0 dias e um máximo de 725 dias (gráfico 11). Obtiveram-se dois *outliers*, isto é, dois episódios em que o número de dias que o animal se manteve euglicémico ou sem sinais clínicos, foi bastante superior aos restantes resultados do estudo.

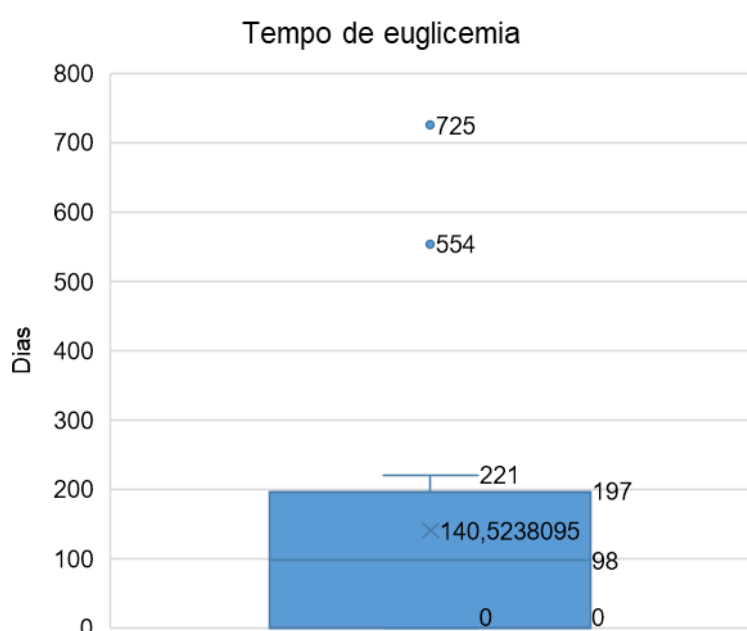


Gráfico 10: Box-plot dos tempos de euglicemia após episódio.

De realçar que em 7 dos 21 episódios o animal não conseguiu atingir a euglicemia com o tratamento instaurado. Dois casos acabaram mesmo por falecer poucos dias depois, dada a falta de resposta à terapêutica. Os restantes 5 casos, apesar de sinais clínicos persistentes compatíveis com glicémias não controladas, os animais conseguiram tolerar estes níveis de hipoglicémia durante alguns dias, com uma média de 105 dias e uma variação de 5 a 234 dias.

De modo a estabelecer uma relação do tratamento instituído em cada episódio e o respetivo tempo de permanência euglicémico ou sem sinais clínicos foi feito um estudo de Kaplan-Meier (Anexo 3). No entanto, os resultados obtidos não tiveram diferenças estatisticamente significativas, com um valor de *log-rank* de 0,063 ($p > 0,05$).

O tempo de sobrevivência desde o diagnóstico de insulinoma teve uma variabilidade entre 2 dias e 997 dias. A média de vida com a doença presente foi de 257 dias, aproximadamente (gráfico 12). De destacar a existência de dois *outliers* no gráfico.

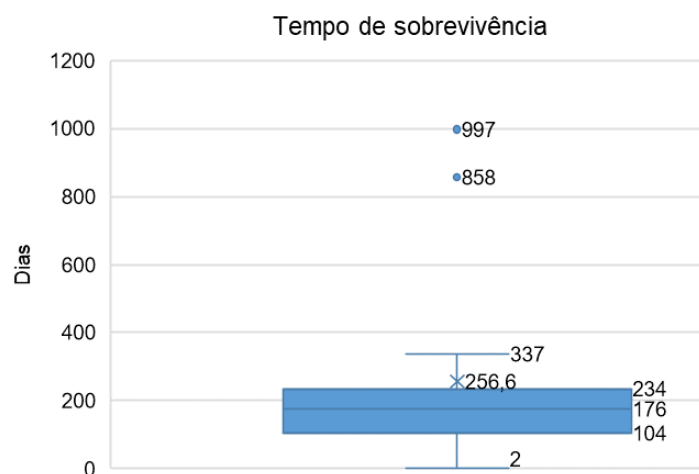


Gráfico 11: Box-plot da distribuição dos dias de sobrevivência dos casos de estudo desde o diagnóstico de insulinoma.

A 31 de julho de 2020, aquando do término deste estudo, ainda se encontravam vivos 5 dos canídeos incluídos e em que os seus tempos de sobrevivência foram contabilizados até essa data. Os restantes 10 animais com insulinoma acabaram por falecer, 7 das mortes relacionadas com a doença em questão e os outros 3 canídeos faleceram por outras causas (epilepsia, carcinoma mamário metastático e neoplasia esplénica).

No gráfico 13 estão representadas as curvas de Kaplan-Meier do grupo de animais submetido a cirurgia (ou ambos os tipos de tratamento) e aqueles em que apenas se aplicou somente tratamento médico (e ainda aqueles que não foram submetidos a qualquer tratamento). Nesta análise foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas curvas por análise de *log-rank* ($p=0,034$).

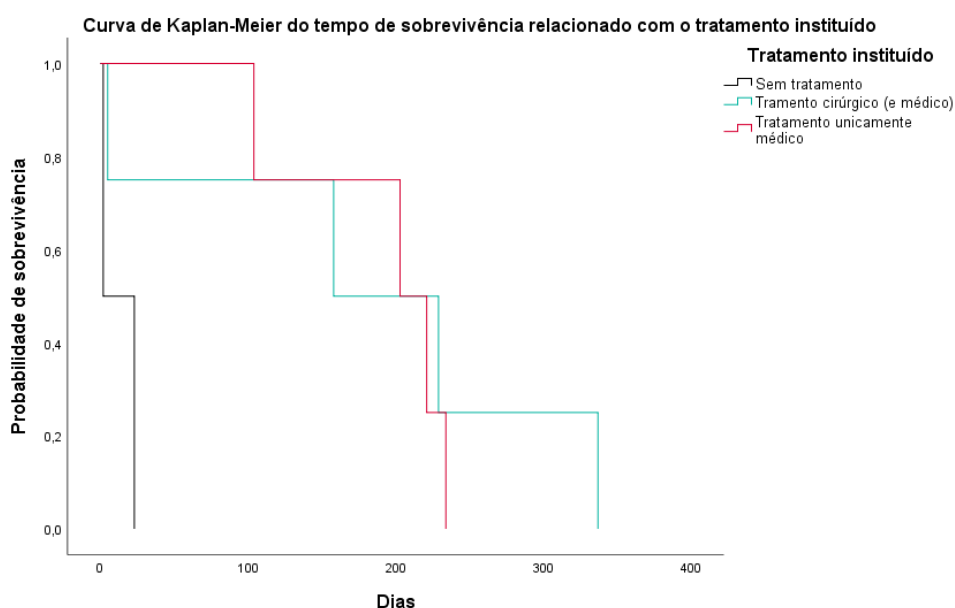


Gráfico 12: Curvas de Kaplan-Meier dos 15 casos do estudo relativamente ao tempo de sobrevivência e o tratamento instituído.

Para uma melhor percepção da diferença da sobrevivência entre os animais que foram submetidos apenas a tratamento cirúrgico e os que foram submetidos a ambos, foi organizada uma tabela (tabela 12) onde inclui os tempos de sobrevivência daqueles que já faleceram (“Casos finalizados”) relacionados com o tratamento instituído (2 casos excluídos por não terem sido submetidos a tratamento). Podemos constatar que os casos em que se recorreu a ambos os tratamentos ou apenas ao tratamento médico tiveram tempos de sobrevivência semelhantes. Todavia, aquele a que se recorreu ao tratamento cirúrgico, apenas, teve um tempo sobrevivência mais baixo. De destacar também a grande amplitude de tempos de sobrevivência quando se usam ambos os tratamentos ao longo da vida do animal (variação de 5 dias até 337 dias), comparativamente com os resultados apresentados para o tratamento médico unicamente (de 104 dias até 234 dias).

Tratamento	Número de casos finalizados	Média de dias de sobrevivência	Mínimo	Máximo
Cirúrgico	1	158	158	158
Médico	4	191	104	234
Ambos	3	190	5	337
	8	180	89	243

Tabela 12: Média de dias de sobrevivência após diferentes tipos de tratamento instituídos.

4.4. Discussão

Este estudo descreve detalhadamente a situação clínica de 15 casos de insulínoma, que, apesar de terem sinais clínicos e meios de diagnóstico semelhantes entre si e de acordo com a literatura, têm uma abordagem ao tratamento com inúmeras variáveis. Contudo com opções terapêuticas semelhantes a já descritas noutros estudos anteriores.

4.4.1. Caracterização da amostra

O género esteve igualmente distribuído, sugerindo não ter uma relação com a doença, tal como descrito na literatura (Schoeman 2017). Porém, não há descrições para a prevalência ou não da doença em animais esterilizados/castrados comparativamente com os inteiros. No presente estudo relata-se a prevalência em machos inteiros, com uma frequência relativa de 46,67% em relação ao total de canídeos.

Ao que concerne as raças com maior incidência, as indiferenciadas ganharam um maior destaque. Em relação aos estudos sobre uma possibilidade relação genética com a incidência de insulínomas, temos a destacar o Boxer (2 casos), o Labrador Retriever (1 caso) e o West Highland Terrier (1 caso), que já tinham sido descritas como prováveis raças associadas à doença (Garden 2005; Nelson 2014; Schoeman 2017; Busto et al. 2019; MacPhai and Fossum 2019).

O estudo em questão sugere o aparecimento da doença em cães de idade média a avançada, com uma distribuição variável entre os 5 e os 15, com uma média de diagnóstico aos 10 anos de idade. Estes dados corroboram o que tem sido descrito, sendo que Nelson (2015) aponta para uma média de 9 anos de idade ao diagnóstico com variáveis entre 3 e 14 anos e Goutal et al. (2012) para uma média aproximada de 10 anos. Dada a idade avançada é também expectável que outras doenças concomitantes ocorram e que possam, assim, influenciar a interpretação dos dados obtidos, como sinais clínicos, exame físico e os meios de diagnóstico utilizados. Analisando o diagnóstico de outras doenças concomitantes, sobressai, desde logo, a existência de apenas 2 animais sem qualquer doença associada (13%), além do insulínoma. A doença periodontal ganha um maior destaque, seguida de histórico/diagnóstico de neoplasia mamária. Não há estudos até ao momento que relacionem a existência de algum tipo de doença específica concomitante com a existência de insulínomas, podendo ser associadas à idade mais avançada destes pacientes.

4.4.2. Sinais clínicos e exame físico

Globalmente, tanto os sinais clínicos destacados pelos tutores em consulta, assim como o exame físico realizado, são concordantes com a bibliografia descrita.

Apesar de a literatura referir casos em que o animal não apresenta sintomatologia, no presente estudo apenas 2 episódios são relatados, um onde o animal se apresentou à consulta para revisão de outra doença concomitante e outro para revisão da evolução do insulínoma já identificado. Por outro lado, na maioria dos episódios (12 de 20 episódios, 60%) houve mais do que um sinal clínico evidenciado pelos tutores, estando de acordo com o já descrito por Schoeman (2017).

Os sinais clínicos com maior relevância relacionaram-se com o efeito da hipoglicémia a nível do sistema nervoso. Aquele com maior destaque foi fraqueza, seguido de convulsões e prostração, tal como descrito na literatura já existente (Gunn-Moore and Simpson 2013; Nelson 2015; Schoeman 2017). Ainda relacionado com os baixos níveis de glicémia, constatarem-se sinais clínicos de desorientação, anorexia e perda de peso, também já descritos pela mesma literatura anteriormente referida. A libertação de catecolaminas, consequente do estado hipoglicémico, também ganhou alguma importância nos sinais clínicos encontrados, como poliúria/polidipsia, tremores, aumento de peso e polifagia, dados também descritos na literatura anteriormente identificada como sinais clínicos comumente encontrados em canídeos com esta doença (Gunn-Moore and Simpson 2013; Nelson 2015; Schoeman 2017).

De referir que nem todos os sinais clínicos apresentados são evidência clara para a existência de insulínoma, uma vez que 13 dos canídeos do presente estudo (87%) tinham concomitantemente outras doenças identificadas, não descartando aquelas que ao longo do desenvolvimento da doença possam ter emergido. A agressividade demonstrada por um dos

canídeos poderá estar relacionada com o nervosismo (decorrente da libertação de catecolaminas), também esta já exposta por Nelson (2015) e Schoeman (2017). Para o caso descrito como tendo alterações de crescimento de pêlo, apesar de ter sido um dos estímulos iatrotrópico, na investigação do caso detetou-se, além de um insulnoma, o aumento das adrenais, sugerindo hiperadrenocorticism, o que poderá justificar as alterações dermatológicas. A presença de melena e vômito ocorreu no mesmo episódio, tendo sido relacionada com a existência de diagnóstico concomitante de pancreatite.

Os dados obtidos ao exame físico apoiam as referências de Nelson (2015), Schoeman (2017) e MacPhai and Fossum (2019), não tendo sido identificadas alterações neste em cerca de 45% dos episódios em consulta (9 episódios, 42,85%). Este facto deve-se às crises hipoglicémicas serem normalmente temporárias.

A prostração foi um dos parâmetros mais identificado pelo clínico, em cerca de 20%, sendo semelhante com o que Nelson (2015) reportou, como tendo uma percentagem de identificação ao exame físico de 17%. Este sinal clínico relaciona-se com os baixos níveis de glicémia no sangue, sendo expectável a sua incidência mais expressiva. Por outro lado, Nelson (2015) refere ainda como sendo mais comum a identificação de fraqueza (29%), algo que não foi referido em qualquer dos casos. Possíveis explicações para este facto poderão ser as diferentes abordagens ao exame físico e respetiva descrição das alterações detetadas, bem como o distanciamento da crise hipoglicémica do momento da avaliação médica.

A alteração do estado mental, *nistagmus*, perda de peso e tremores, apesar de pouco descritas neste estudo, também estão relatados como sendo consequência da hipoglicémia e, posterior, aumento das catecolaminas (Nelson 2015; Schoeman 2017; MacPhai and Fossum 2019).

O sopro cardíaco, apesar de identificado em 4 episódios (de diferentes pacientes), não tem relação com a doença, podendo tratar-se de um achado patológico decorrente de uma doença cardíaca degenerativa, uma vez que a maioria dos canídeos já atingem idades adultas a geriátricas.

O desconforto abdominal detetado em dois exames físicos de canídeos diferentes, deveram-se a outras doenças concomitantes, um a uma massa (lipoma) de grandes dimensões intra-abdominal, e outro a uma pancreatite aguda.

Os restantes achados no exame físico foram identificados em casos isolados. No caso que apresentava aumento do murmúrio vesicular não se fez mais nenhuma investigação concreta. No entanto, poderá estar relacionado com uma compensação respiratória ou com possível enfisema pulmonar. A desidratação advém de provável anorexia, associada ao caso. Um dos casos apresentou hipertensão relacionada com a terapêutica de toceranib já instaurada. A icterícia foi apresentada por um canídeo no qual se vieram a diagnosticar alterações concomitantes a nível hepático e biliar. As imagens ecográficas foram compatíveis

com hiperplasia hepática, hiperecogenecidade difusa com múltiplos nódulos hipoecogénicos e PAAF hepática compatível com hiperplasia nodular de células hepáticas benigno. A nível biliar, a vesícula biliar demonstrava sombra acústica posterior, mas sem sinal obstrutivo. De realçar que este achado já tinha sido relatado em casos de insulinoma, seja associado a neoplasia primária hepática ou aquando de metástases hepáticas que poderão originar obstrução biliar ou disfunção hepática (Lamb et al. 1995 como referido em Goutal et al. 2012). A taquipneia detetada foi, posteriormente, diagnosticada como pneumonia, com apresentação de padrão intersticial ao raio-X.

4.4.3. Parâmetros laboratoriais

Os resultados do hemograma corresponderam ao expectável (Nelson 2015; Schoeman 2017), não havendo uma alteração significativa relacionada com o aparecimento do insulinoma, sendo que mais do que 50% (61,1%) destas análises não apresentava qualquer alteração de registo. As alterações encontradas foram variáveis e com uma frequência de ocorrência baixa. Estas pequenas alterações poderão estar relacionadas com stress, desidratação ou mesmo outra doença coexistente. Deste modo, não se considera que seja um parâmetro que influencie no diagnóstico final de insulinoma.

Em relação aos resultados bioquímicos, a hipoalbuminémia não se fez notar como está descrito na literatura. O potássio encontrou-se diminuído em 1 dos 8 casos, podendo este caso ser justificado pelo seu movimento para o interior das células na libertação de insulina. Os possíveis aumentos de valores hepáticos descritos na literatura, ALT e FAS, (Kyles 2003; Schoeman 2017) também foram detetados neste pequeno estudo. Não havendo uma correlação direta à existência de insulinoma, poderá relacionar-se com possíveis metástases ou alterações hepáticas relacionadas com a idade avançada do animal. Apesar destes resultados estarem de acordo com a literatura, são considerados inespecíficos para o diagnóstico final, dado serem bastante variáveis com a reação do organismo à alteração de outros parâmetros.

Avaliando a medição da glucose, constata-se que a maioria dos pacientes à consulta teve medições abaixo dos 60mg/dL (90,5%), logo hipoglicémicos, com uma média de 34,29mg/dL. Comparando estes dados com os descritos por Feldman and Nelson (2004), constata-se uma percentagem de animais hipoglicémicos semelhantes (descreve 87% encontram-se abaixo do valor de referência), mas a média de glucose dos pacientes analisados no presente estudo com um valor ainda mais abaixo do esperado (registo bibliográfico de uma média de 46mg/dL). Este facto pode ser justificado por uma adaptação crónica do animal aos níveis de glucose só se apresentando em consulta em momentos de agudização. Para os animais que se apresentaram euglicémicos, poder-se-á ter duas justificações, ou por o animal ter comido há pouco tempo, ou também por haver descrição de animais que não tendo mesmo valores baixos de glicémia, têm os valores de frutamina

abaixo do limite (Nelson 2015; Schoeman 2017; Pujol 2020). Curiosamente, o caso N.º3 fez esta última, mesmo com valores de glicémia baixos, sendo que o valor foi de 157,65 $\mu\text{mol/L}$, abaixo do intervalo de referência 225-365 $\mu\text{mol/L}$, como expectável.

Nos pacientes em que os níveis de insulina foram medidos (apenas 3 canídeos nunca chegaram a realizar esta análise), a maioria encontrou-se acima dos 20 $\mu\text{U/ml}$, apontando para a existência da doença em questão. Tal como Nelson (2015) refere os animais com insulinoma têm valores de insulina acima do intervalo fisiológico ou na metade superior do intervalo de referência, dado que para os valores baixos de glicémia é esperado que o valor de insulina esteja baixo. Em 2 casos o valor de insulina não foi compatível com a doença associada e em 1 caso o resultado poder-se-á considerar como duvidoso. Em ambas as situações, é aconselhada a repetição da análise dado que Schoeman (2017) relata uma estatística de 76% de cães diagnosticados pelo primeiro teste, mas com uma subida deste valor para 91% aquando da repetição da análise. Nos casos N.º3 e N.º11 inicialmente tinham feito o teste com um valor de 5,5 $\mu\text{U/ml}$ e 5,2 $\mu\text{U/ml}$ e, só na repetição deste, é que se veio a revelar acima do valor de referência, de 27,2 $\mu\text{U/ml}$ e 81 $\mu\text{U/ml}$, respetivamente. Nos dois casos em que a insulina se encontrou abaixo do valor de referência não se fez uma repetição da análise, porém, no caso em que se veio a revelar duvidoso, como no caso N.º15, já tinha uma análise primária onde o valor de insulina como se tinha mostrado inferior ao intervalo de referência. Insulinomas com níveis de insulina fisiológicos já foram relatados em medicina humana, apresentando como opções justificativas, a secreção em pulso de insulina causando flutuações de insulina plasmáticas, ou secreção de insulina deficiente que é facilmente destruída, ou secreção de grandes quantidades de pro-insulina que terá menor potência do que as moléculas de insulina, ou ainda a circulação do fator de crescimento como a insulina que contribuirá para a hipoglicémia (Madarama et al. 2009).

4.4.4. Imagiologia

A realização de radiografia abdominal como meio de diagnóstico de insulinoma é muito pouco útil, tal como Nelson (2015) e Stieger-Vanegas and Frank (2018) relatam, seja pela localização do pâncreas seja pelas pequenas dimensões normalmente dos nódulos pancreáticos, seja por não haver a deslocação relativa dos restantes órgãos em contiguidade com o pâncreas. Dada esta situação, as alterações detetadas à radiografia abdominal não eram justificativas de insulinoma.

A ecografia abdominal mostrou resultados bastante positivos comparativamente com o expectável. Dos 18 exames, 13 mostraram alterações na imagem ecográfica compatível com insulinoma, equivalente a cerca de 72,2%, comparativamente com o já descrito por outros estudos de Boswood et al. (1995), Trifonidou et al. (1998), Lucroy et al. (1999) citados por Schoeman (2017) e Moore et al. (2002), em que relatam uma percentagem apenas de 56%. Esta diferença poder-se-á dever ao facto de a sua deteção depender do operador e do

material à disposição (Kirpensteijn et al. 2005; Mai and Cáceres 2007; Nelson 2015; Penninck and d'Anjou 2015). Admitindo que as alterações ecográficas relativas ao aparecimento de estruturas nodulares encontradas a nível hepático e esplênico, concomitantes com a imagem de insulínoma, constituem metástases deste último, obtém-se que em cerca de 38,1% a identificação de metástases ecograficamente foi realizada com sucesso. Percentagem esta que se encontra mais elevada, comparativamente com a percentagem obtida ao longo dos mesmos estudos já referidos, de identificação de metástases em 19% dos casos.

As alterações encontradas nas adrenais, na próstata, na vesícula biliar, no rim e o lipoma intra-abdominal são achados que não se relacionam com a doença em estudo, mas sim relacionados com outras doenças concomitantes do paciente.

Admitindo uma correta localização ecográfica dos nódulos, estes tiveram uma prevalência a nível do corpo, com 58,3%. Porém, segundo Pujol (2020) há registos deste tipo de tumor de apenas 14% neste local, havendo uma maior prevalência para o seu aparecimento a nível dos lobos que se encontram nas extremidades (Schoeman 2017), com 44% das massas no lobo esquerdo e 35% no lobo direito. Os nódulos tiveram uma elevada variabilidade de tamanhos, com identificações de 6mm a 20mm, ecograficamente, correspondendo às dimensões descritas neste tipo de tumor com variabilidades de 5mm a 40mm (Kyles 2003; Nelson 2015).

Alguns episódios foram examinados com recurso à TC, uns de modo a identificar com maior precisão a localização e dimensão de nódulos já identificados à ecografia (5 casos) e outros para uma possível deteção da doença não identificável à ecografia (3 casos). Dos primeiros casos, 40% foram também identificados na TC. Analisando estes casos mais ao pormenor, detetou-se que todos eles foram realizados com TC em fase dupla, podendo justificar-se a não identificação dos restantes 50% pelo aparecimento de certas lesões apenas na 3.^a fase (fase pancreática ou posterior), como relatado no estudo de Fukushima et al. (2015). Em 3 dos episódios em que o insulínoma não tinha sido detetado à ecografia, foi possível a sua identificação à TC (uma em fase tripla e outros dois em fase dupla). A maior sensibilidade da TC resulta de um acesso imagiológico ao pâncreas na sua totalidade, de não ser um exame dependente da quantidade de gás intestinal e de não depender da conformação do próprio animal (Mai and Cáceres 2007; Nelson 2015). No contexto de ser um estudo com uma amostra bastante diminuta de animais que procederam a este exame imagiológico, a sensibilidade obtida de deteção de insulínomas foi de apenas 62,5%, comparativamente com os 96% já descritos anteriormente por Buishand et al. (2018).

4.4.5. Anatomopatologia

Dado que, segundo Mai and Cáceres (2007) e Polton et al. (2007), apenas se pode estabelecer um diagnóstico definitivo após o recurso à análise histopatológica do tecido excisado cirurgicamente, dos 15 casos analisados obtém-se apenas 6 insulínomas

confirmados por anatomopatologia. Porém, o seu comportamento, analisado através dos sinais clínicos, análises sanguíneas (glucose e insulina) e identificação de metástases é que estabelecem a sua malignidade, dada a aparência histológica de massas benignas (Nelson 2015; MacPhai and Fossum 2019; Pujol 2020).

4.4.6. Tratamento

Os pacientes que necessitaram de tratamento imediato, com base em fluidoterapia de suporte e, em alguns casos, de corticoterapia, coincidiram com aqueles que já tinham alguns sinais clínicos em casa (como convulsões, fraqueza, tremores, prostração, anorexia) e/ou tinham alterações ao exame físico (como por exemplo tremores, alteração do estado mental ou prostração). Além destas alterações, os níveis de glucose também foram uma ferramenta essencial para a decisão da hospitalização com uma variação nestes canídeos de 13-63mg/dL de glucose sanguínea.

Neste pequeno estudo retrospectivo, a incidência de casos que necessitaram de corticoterapia, adjuvante à fluidoterapia suplementada, foi mais elevada (70% dos que necessitaram da abordagem de urgência) do que aqueles em que apenas se usou soro glucosado (40%). Kyles (2003), Nelson (2015) e Schoeman (2017) admitem que a maioria dos cães responde bem à fluidoterapia com dextrose, sendo a corticoterapia necessária em casos refratários. Nos casos em questão, não sabendo a altura e a situação em concreto em que foi administrada esta segunda medicação, não se pode admitir uma falta de resposta naqueles animais em que foi utilizada, podendo dar-se o caso da sua administração primária ou concomitante à fluidoterapia, não esperando por uma resposta do animal à fluidoterapia suplementada.

Em relação ao tratamento cirúrgico, não havendo dois acessos cirúrgicos em tempos diferentes num mesmo paciente, pode-se dizer que 6 dos 15 pacientes foram submetidos a cirurgia. Tendo em conta o risco cirúrgico, a provável recidiva, a idade avançada, as doenças concomitantes, as possibilidades financeiras, ou mesmo o difícil acesso cirúrgico do/s nódulo/s presente/s, na maioria dos canídeos optou-se pelo controlo médico, algo que é expectável aquando da doença em questão (Nelson 2015). No presente estudo, tendo em conta que apenas 6 animais foram submetidos à cirurgia, em 50% procedeu-se a enucleação e outros 33,33% a pancreatectomia, em que num dos casos (16,67%) recorreu-se a ambas as técnicas por se ter identificado 2 nódulos, um no corpo e outro no lobo direito. Tal como há descrições na bibliografia (Nelson 2015; Schoeman 2017), o caso N.º14 passou por uma fase pós-cirúrgica em que se apresentava com diabetes mellitus. Esta inicialmente foi tratada com insulina exógena, mas o animal acabou por normalizar passados poucos meses sem a necessidade dessa mesma. Este mecanismo, apesar de ainda não estar bem descrito, deve-se à atrofia das células β normais que ainda têm uma secreção inadequada.

Na maioria dos episódios, a escolha de tratamento a longo-prazo recaiu sobre a utilização de medicação, com uma visão mais conservativa. Esta opção tem como objetivo diminuir a frequência e a gravidade dos sinais clínicos de modo a evitar crises hipoglicémicas (Nelson 2015). Em nenhum dos casos do presente estudo se utilizou um tratamento citotóxico, mas sim um regulador dos níveis de glicémia. Esta opção é vista com bastante normalidade, não só pelos efeitos secundários adjacentes aos tratamentos citotóxicos, mas também pela falta de disponibilidade na obtenção dos fármacos específicos (estreptozotocina ou aloxan). A maioria dos casos tratados medicamente foram submetidos a corticoterapia apenas (80%). Esta opção, além de ser económica, tem bons resultados na estimulação da glicogenólise e no fornecimento de substratos para a gliconeogénese (Nelson 2015). As duas outras opções mais descritas na literatura como tratamento médico regulador, o diazóxido e o octreotido, não estão disponíveis em Portugal, não havendo nenhum caso descrito a nível nacional com recurso a estes fármacos. Por outro lado, dada a disponibilidade do toceranib em Portugal, esta começou a ser uma ferramenta a explorar. Apesar de haver apenas dois relatos da sua utilização, descritos por Flesner et al. (2019) e Dias et al. (2020), ambos se mostram bastante promissores, com os valores da glicémia a normalizarem. Neste pequeno estudo chegou mesmo a ser usado em 5 dos episódios, 4 deles em conjunto com a corticoterapia e outro isoladamente. Porém, em 4 episódios acabou por ser descontinuado. No caso N.º5 onde, primeiramente se introduziu toceranib isoladamente, sem os efeitos desejados por muito tempo, associando-se a corticoterapia. Por motivos desconhecidos, a adaptação da medicação foi novamente feita (episódio 3) após o retorno de um estado de hipoglicémias recorrentes, acabando por ficar apenas sob corticoterapia. No caso N.º6 em que houve a tentativa da introdução do toceranib, mas dados os efeitos secundários agudos gastrointestinais, hepáticos e renais, a corticoterapia foi deixada como terapêutica única. No caso N.º12, apesar do tratamento com toceranib ter sido ponderado, este não foi possível devido ao convívio com uma criança na habitação. E, ainda, no caso N.º14, apesar das várias tentativas de adaptação da medicação com toceranib (com ajustes nas doses e controlo dos seus efeitos secundários), optou-se mesmo pela sua suspensão devido a efeitos secundários renais e hepáticos. A introdução desta medicação envolve um cuidado acrescido de monitorização de efeitos secundários, principalmente dado o facto de serem principalmente pacientes geriátricos.

A modificação da dieta é um complemento a qualquer que seja o tratamento escolhido (médico ou cirúrgico), sendo um método fácil e precoce de implementar (Nelson 2015). Na maioria dos episódios foi algo aconselhado pelo médico de seguimento, propondo uma maior distribuição da dieta ao longo do dia, com refeições mais pequenas, muitas vezes aconselhando dietas formuladas para doentes diabéticos, uma vez que ajudam no controle dos níveis de glicémia.

4.4.7. Prognóstico

Neste pequeno estudo, o prognóstico veio a demonstrar-se bastante variável, tanto em relação ao tempo que os animais perderam euglicemias ou sem sinais clínicos (de 0 dias a 725 dias), como ao que toca ao tempo de sobrevivência desde o momento em que foram diagnosticados com insulinoma (2 dias a 997 dias). De uma maneira geral, tal como já descrito por Kyles (2003) e Nelson (2015), prevê-se um prognóstico a longo prazo reservado a maus dados as características malignas dos insulinomas.

Relativamente ao alcance da euglicemia as diferenças encontradas consoante o tratamento instituído não foram estatisticamente significativas. Apesar de não haver registos na literatura específicos deste dado, consegue-se de forma geral concluir que o tratamento cirúrgico tem uma esperança de dias sem sinais clínicos maior do que aquela em que se opta pelo tratamento médico (Caywood et al. 1988 como referido em Schoeman 2017; Polton et al. 2007; Schoeman 2017). Com este estudo, em geral (sem discriminação do tratamento optado) obtém-se uma variação de manutenção de euglicemia bastante acentuada, com casos a não atingirem a euglicemia, como com casos com manutenção destas por 725 dias. Destaca-se ainda possibilidade de haver animais que não conseguem melhorar os níveis de glicémia, mas, no entanto, tal é compatível com a sobrevivência dos mesmos durante ainda um período de tempo considerável (média de 105 dias, com uma variação de 5 a 234 dias).

Foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ($\log\text{-rank} < 0,05$) entre as curvas de sobrevivência de animais não submetidos a tratamento, animais submetidos a tratamento que envolvesse cirurgia e animais tratados apenas farmacologicamente. Interpretando a curva de Kaplan-Meier, retira-se que expectavelmente os animais que não fizeram qualquer tratamento tiveram uma média de dias de sobrevivência bastante inferior em geral. Para uma sobrevivência de 100 e 200 dias o tratamento médico obteve resultados superiores, isto é, teve uma probabilidade de sobrevivência superior. No entanto, para uma sobrevivência aos 300 dias, por exemplo, os cães submetidos a tratamento cirúrgico ou a ambos, já têm uma probabilidade de sobrevivência superior, dado que neste estudo o máximo de dias de sobrevivência atingido por animais tratados apenas medicamente foi de 234.

Para uma comparação da média de dias de sobrevivência dos animais deste estudo com a literatura já existente (que a relaciona com os tratamentos instituídos), foi necessário recorrer-se apenas aos casos já finalizados (um total de 10 casos) e aqueles em que foi instituído, pelo menos, um dos tipos de tratamento (8 casos no total). Polton et al., em 2007, descreve médias de tempos de sobrevivência pós-cirúrgicas de 785 dias, dado que não se assemelha aos poucos casos retratados neste estudo, com uma média pós-cirúrgica de 158 dias. O tempo descrito pelo mesmo autor para aqueles tratados conservativamente foi de 196, valor que se assemelha ao encontrado no presente estudo de 191 dias. Por fim, aquando da utilização dos dois métodos de tratamento, está descrito um valor de 1316 dias. Este valor

está bastante acima daquele encontrado no presente estudo, em que os animais submetidos a este tipo de abordagem tiveram uma média de 190 dias de vida. Assim, segundo este pequeno estudo, o tempo de sobrevivência entre a utilização de um tratamento puramente à base de fármacos ou outro que se associe a cirurgia e o tratamento médico têm valores de tempos de sobrevivência semelhantes.

Nelson, em 2015, descreve que cerca de 10-15% dos cães morrem, são eutanasiados intracirurgicamente ou morrem até um mês após a cirurgia. Dado este que se vem a assemelhar àquele que é registado neste estudo, onde cerca de 13% dos canídeos têm essas mesmas características (2 casos).

4.5. Apresentação e discussão de caso

No estágio curricular foi possível o acompanhamento de um caso de insulínoma num canídeo, o Xino. Trata-se de um canídeo inteiro de 5 anos, de raça indeterminada, que se apresentou por dois episódios diferentes, espaçados de 5 meses, à consulta no Hospital Veterinário do Atlântico.

4.5.1. Primeiro episódio

Neste primeiro momento, a tutora referiu fraqueza nos membros posteriores e um maior cansaço após a prática de exercício físico.

O Xino tinha as vacinas e desparasitações em dia. Anteriormente, já tinha sido detetado sopro cardíaco, classificado como DMVM B1 pela cardiologia, sem indicação para iniciar tratamento cardíaco. À parte desta doença, tinha sido sempre saudável.

4.5.1.1. Exame físico e exames complementares de diagnóstico

Ao exame físico não foram detetadas alterações de registo excetuando o sopro apical de grau III/IV (em VI), mais audível no lado esquerdo, e doença periodontal.

Dada a história clínica, os diagnósticos diferenciais a considerar são muito inespecíficos. Entre eles estariam inflamações com origem infecciosa ou imunomediada, alterações eletrolíticas, anemia, menor receção de oxigénio, doenças endócrinas (DM, hipotiroidismos, Cushing, Addison, hipoglicémia, hiper/hipoparatiroidismo, feocromocitoma), doença cardíaca (neste caso controlada), hipo/hipertensão, doença respiratória, doença neuromuscular (cerebral ou medular), neoplasia, caquexia (sem evidências), stress (sem evidências), má nutrição (sem evidências), drogas (anticonvulsivos, antihistaminicos, glucocorticoides, medicação cardíaca) (sem evidências), toxinas (sem evidências) ou dor.

Para um seguimento do diagnóstico foram feitos os seguintes testes:

a) Radiografia torácica: sem alterações de registo.

b) Eletrocardiograma: sem alterações de registo.

c) Medição de pressão arterial: 172/98 (124).

d) Análise sanguíneas (anexo 4): as alterações que ressaltaram estavam relacionadas com os valores relativos à função renal e hepática por um lado e, por outro lado, com a

glicemia. Em relação aos primeiros resultados, optou-se pelo envio de sangue para laboratório externo para avaliação do rácio UPC e de ácidos biliares, que se encontraram normais. Em relação ao nível de glucose, esta foi reavaliada ainda por duas vezes, mantendo valores de hipoglicémia (69mg/dL e 56mg/dL).

e) Ecografia abdominal: ligeira perda de diferenciação cortico-medular a nível renal e um parênquima difusamente heterogéneo a nível esplénico. Sem evidência de neoplasias.

f) Medição da insulina aquando de hipoglicémia: 5,1 mU/L (valor de referência 5,0 mU/L – 28,0 mU/L). Dado este valor, a possibilidade de se tratar de um insulinoma colocou-se como uma opção mais remota.

4.5.1.2. Tratamento

Uma vez que o Xino ficou estável com a alimentação de 6 em 6 horas durante o período em que realizava os exames complementares, recomendou-se a sua continuação.

4.5.2. Segundo episódio

O Xino apresentou-se em consulta, após 5 meses, com novos episódios de fraqueza, mas com maior frequência, mostrando alguma agressividade para o cão coabitante.

4.5.2.1. Exame físico e exames complementares de diagnóstico

Ao exame físico, as únicas alterações a referir foram o já mencionado sopro de grau IV (em VI) mais audível do lado esquerdo (doença a rever pelo médico de seguimento), a doença periodontal grave e a presença de uma hérnia umbilical (provavelmente já existente anteriormente e sem qualquer influência na co-morbilidade em questão).

Dado o historial clínico do Xino e a recorrência da situação, fizeram-se novamente análises sanguíneas gerais: hemograma, painel geral de bioquímicas (albumina, ALP, ureia, creatinina, glucose, ALT), ionograma (sódio-Na, potássio-K e cloro-Cl), onde todas se apresentaram dentro do normal, excetuando o nível de glucose, que se encontrava a 49mg/dL. Dados estes parâmetros, foram colocados como diagnósticos diferenciais:

- Insulinoma: menos provável devido à medição anteriormente feita,
- Addison,
- Shunt portossistémico,
- Doenças do armazenamento do glicogénio,
- Insuficiência hepática: embora sem alterações compatíveis,
- Neoplasia: sem evidências,
- Hipoglicémia idiopática: mais comum em cães de caça com exercício intenso por não terem reservas de glicogénio, que não era o caso.

Prosseguiu-se os seguintes exames de diagnóstico:

a) Nível de cortisol basal: dentro dos valores normais, 2.9µg/dL (1.0-6.0 µg/dL), excluindo-se a opção de um possível Addison;

b) Ácidos biliares pré e pós hepáticos:

Ácidos biliares	Valor normal	Valor
Pré-prandiais ($\mu\text{mol/L}$)	< 7.9	9.6
Pós-prandias ($\mu\text{mol/L}$)	<24.5	8.5

Tabela 13: Resultado da análise dos ácidos biliares do Xino.

O nível mais elevado dos ácidos pré-prandiais considerou-se “normal” uma vez que o Xino não fez jejum completo de 12 horas, dadas as hipoglicémias recorrentes. Estando os níveis dos ácidos biliares pós-prandiais normais, pode-se excluir insuficiência hepática e shunt portossistêmico.

c) Ecografia abdominal: Próstata atrofiada com presença de uma lesão anecogénica compatível com um quisto intra-prostático. Vesícula biliar com sedimento. Deste modo, não se encontrou evidência de shunt portossistêmico ou neoplasia.

Em suma, a doença do armazenamento de glicogénio ficou como diagnóstico a descartar, apesar de ser uma doença rara e normalmente congénita, com sinais clínicos bastante mais precoces. Para este diagnóstico definitivo, teria de se fazer biópsia hepática. Porém, dado todo o historial clínico e a manutenção dos sinais clínicos de hipoglicémia com melhorias após a administração de mel pela tutora, o grupo clínico concentrou-se novamente na opção de ser um insulinoma, uma vez que, mesmo tendo um valor de insulina normal num primeiro teste há a possibilidade da ocorrência da doença. Decidiu-se repetir o teste de insulina, que teve um resultado de 10,1 mU/L (valor de referência 5,0 mU/L – 28,0 mU/L). Dado que o valor continua a considerar-se um pouco elevado em comparação com o nível baixo de glucose que o Xino apresentava no momento da colheita de sangue (30mg/dl), sugeriu-se partir para a realização de uma TC em fase tripla, realizada no Hospital Veterinário de Berna. Os resultados vieram compatíveis com a presença de uma massa de 12 x 13 mm no ramo direito do pâncreas compatível com insulinoma (figura 11-A e 11-B). Além deste, também foi possível a visualização de um nódulo hepático compatível com hiperplasia nodular benigna (figura 11-C).

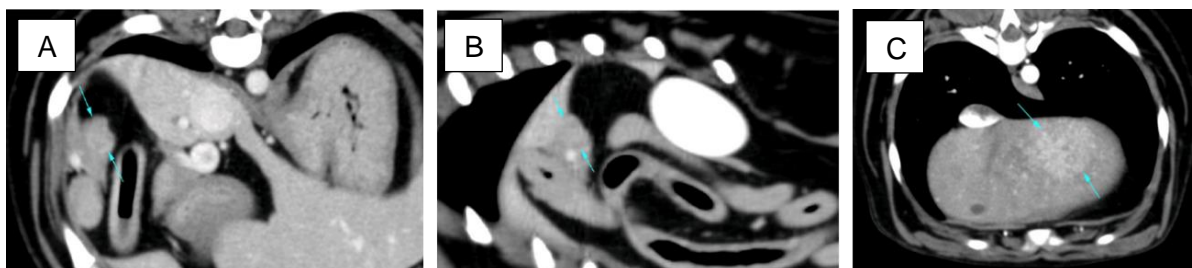


Figura 11: TC pertencente ao Xino. A) Nódulo presente no lobo pancreático direito. B) Vista sagital do nódulo pancreático. C) Massa no lobo hepático direito, aparentemente benigna.

Dados estes resultados imagiológicos, a classificação segundo a OMS em estadio I, a extirpação cirúrgica foi proposta como opção terapêutica.

4.5.2.2. Tratamento

Inicialmente, enquanto o diagnóstico definitivo era investigado, o tratamento recomendado para o Xino baseava-se na alimentação 4 vezes ao dia, com uma dieta *Satiety* (rica em hidratos de carbono complexos, fibra e proteína) de modo a manter níveis de glicémia estáveis. Em SOS, aconselhou-se dar mel.

O Xino foi intervencionado cirurgicamente para a remoção do nódulo e avaliação de outros possíveis nódulos metastáticos.

Para uma adequada preparação cirúrgica, o Xino ficou hospitalizado para estabilização com fluídos suplementados com glucose (5%) enquanto fez jejum para o dia seguinte, em que foi intervencionado. Ao longo do internamento e inclusivamente intracirurgicamente, a glucose foi controlada de 2 em 2 horas.

O Xino foi pré-medicado com dexmedetomidina (2,5µg/kg) e metadona (0,3 mg/kg), IM. A indução foi realizada com propofol (bólus 2 mg/kg), via IV. No intra-operatório foi dada cefazolina (22,5mg/kg), IV. No pós-operatório foi administrado anti-inflamatório, robenocoxib (0,2mg/kg), SC. A fluidoterapia foi mantida com soro suplementado com glucose a 5%.

Após a tricotomia e assepsia da zona abdominal, fez-se laparotomia pela linha média ventral, com a inspeção do pâncreas e a sua palpação delicada de modo a reduzir o risco de pancreatite pós-cirúrgica. Foram detetadas três massas a nível pancreático. Um dos nódulos localizava-se a nível do corpo, com uma delimitação bem definida. Para a sua remoção fez-se uma enucleação, utilizando-se cotonetes esterilizados para ajudar na prevenção de lesão pancreática. Nesta zona pancreática, havia ainda outro pequeno nódulo que não foi possível remover, dada a localização e a grande probabilidade de danificar o órgão. O último nódulo situava-se no lobo direito pancreático (figura 12). Dada a localização, realizou-se pancreatectomia parcial da extremidade distal do lobo direito. Ambos os nódulos foram enviados para análise histopatológica. O resto do abdómen foi inspecionado para possível deteção de outros nódulos metastáticos.



Figura 12: Nódulo pancreático localizado no lobo direito do pâncreas.

O Xino ficou hospitalizado durante 48 horas após a intervenção, de modo a prevenir uma possível pancreatite pós-cirúrgica e para controlo da dor, com metadona (0,25mg/kg) a cada 6 horas. A recuperação foi feita com sucesso, sem qualquer indício de pancreatite e com as glicémias a estabilizarem para níveis normais após a cirurgia.

O Xino teve alta médica condicionada, vindo realizar as administrações de antibiótico, (amoxicilina com ácido clavulânico), maropitant e robenocoxib em regime de ambulatório. Para controlo de dor foi-lhe aplicado um *patch* de fentanilo (4µg/kg).

Após 12 dias da cirurgia, o Xino teve alta definitiva, onde a sutura se apresentava cicatrizada (reavaliação por telemedicina devido a pandemia COVID-19).

4.5.3. Prognóstico

Os resultados histopatológicos dos nódulos enviados chegaram como sendo áreas de proliferação neoplásica compatíveis com focos de insulinoma. As margens não se encontravam afetadas pela neoplasia. Dados estes resultados, aconselhou-se vigilância de apresentação de sinais clínicos semelhantes com os anteriormente demonstrados devido a provável recorrência da doença.

O Xino foi reavaliado passados 2 meses para avaliação de glicémias e para a realização de uma ecografia abdominal de controlo. A tutora referiu uma ótima recuperação e manutenção do estado normal do canídeo. A glucose foi medida, onde se obteve um valor de 84mg/dL. A ecografia mostrou-se sem alterações de registo, apesar da baixa sensibilidade na deteção de pequenos nódulos pancreáticos. Foi acordado com a tutora que, se o Xino continuasse sem alterações dos sinais clínicos, deveria ser reavaliado dentro de 6 meses.

4.6. Limitações do estudo

O trabalho exposto engloba algumas limitações, na medida em que, tendo uma natureza retrospectiva, há fatores condicionados pela interpretação.

Os resultados obtidos partiram de uma amostra de canídeos reduzida e heterogénea. Não só houve uma variedade de CAMV's envolvidas, como também o próprio acompanhamento dos casos foi feito por diferentes profissionais, com abordagens distintas ao paciente.

Admite-se ainda uma possível falha de informação na escrita completa das fichas e na informação relevante para cada veterinário de acompanhamento, como por exemplo na consideração de doenças já existentes (obesidade, doença periodontal...) e a nível do tratamento baseado na dieta fornecida.

O facto de a amostra ser heterogénea, nomeadamente no que se refere à presença de doenças concomitantes, pode ter influenciado, em certos casos, o desenvolvimento do quadro clínico do animal e da abordagem ao paciente.

Também é importante destacar que alguns casos não foram confirmados por histopatologia, apesar de todas as restantes características de diagnóstico (nível de glucose sanguínea, nível de insulina, diagnóstico imagiológico) se mostrarem compatíveis. Porém, dado o caso excluído descrito no capítulo 5.2.3. Critérios de Exclusão, podemos considerar que, apesar de todos os sinais clínicos, analíticos e imagiológicos compatíveis com

insulinoma, nem todos os casos têm o diagnóstico definitivo anatomopatológico de tal, podendo apresentar-se como um caso menos típico da mesma doença.

5. CONCLUSÃO

Os objetivos propostos para a presente dissertação foram de forma geral atingidos. Em primeiro lugar, a realização com sucesso do estágio prático com um sentimento completo de aproveitamento. A pesquisa bibliográfica e a consolidação das informações atualizadas é um ponto importante nesta dissertação que possibilitou a realização do restante trabalho, tanto em relação ao estudo retrospectivo de casos no HVA e HEV-FMV de 2013-2020, como à descrição do caso clínico de insulínoma assistido em estágio curricular. Relativamente a este último foi possível cumprir igualmente com os seus objetivos iniciais.

Na última década, a crescente capacidade e especialização dos médicos veterinários e o progresso nos meios de diagnóstico disponíveis levou a um destaque da especialidade de endocrinologia em animais de companhia. Assim, a prevalência de doenças hormonais tem vindo a ganhar importância e, conseqüentemente, a consciencialização dos tutores de certos sinais clínicos importantes para um diagnóstico mais rápido e eficaz do problema em questão. O insulínoma, sendo uma doença endócrina rara e com uma incidência maioritária em animais de idade adulta a geriátrica, que mais facilmente têm outras doenças concomitantes que possam encobrir o quadro sintomatológico associado à doença, continua a requerer uma abordagem bastante exigente.

A realização deste estudo permitiu uma atualização dos dados clínicos existentes relacionados com a apresentação clínica da doença, os resultados dos exames complementares e as terapêuticas utilizadas com maior frequência, assim como o prognóstico a elas associado. Além disso, permitiu obter uma visão mais próxima da realidade portuguesa sobre os meios de diagnóstico e a terapêutica a instituir uma vez que muitos dos estudos já existentes envolvem meios de diagnóstico e/ou terapêuticas que não estão disponíveis em Portugal.

Com este pequeno estudo retrospectivo, concluiu-se que os insulínomas afetam cães de idade avançada, sem predisposição sexual ou racial. Os sinais clínicos demonstrados foram os expectáveis, com a fraqueza, as convulsões e a prostração a sobressair. A presença de outras doenças concomitantes na maioria dos casos dificultou a interpretação dos achados clínicos e análises hematológicas e bioquímicas. No entanto, os baixos níveis de glicémia e a presença de um valor elevado de insulina (comparativamente aos valores de glucose sanguínea), deixaram claro como sendo um bom meio de diagnóstico para a doença. Não deixa de ser importante realçar a análise da frutossamina e/ou a repetição das análises de insulina sérica, caso os resultados não sejam os esperados (dado o quadro sintomatológico apresentado pelo animal). A realização da ecografia abdominal mostrou-se bastante útil neste estudo, uma vez que é um exame imagiológico de fácil acesso e que se mostrou bastante eficiente, assim como a TC, principalmente quando executada em 3 fases. A ressonância magnética, um meio de diagnóstico em crescimento em Portugal, é uma opção interessante

a ser estudada. Ecograficamente, os pequenos nódulos (entre 6 e 20mm) localizaram-se maioritariamente no corpo do pâncreas (58,3%). O diagnóstico considerado como *gold standard* seguindo a literatura é anatomopatologia, exame esse que foi limitado neste estudo dados os poucos casos que seguiram para cirurgia e histopatologia dos nódulos retirados. Dada a heterogeneidade dos casos não só relativamente à idade, às doenças concomitantes e disponibilidade financeira, como também do clínico responsável pelo caso, os tratamentos escolhidos tiveram uma grande variabilidade. O tratamento cirúrgico foi opção em casos muito específicos, com uma abordagem cirúrgica dependente da localização da massa. Assim, a pancreatectomia parcial é usada quando o nódulo tem uma localização a nível dos lobos e a enucleação em casos de localização mais medial. O tratamento farmacológico baseou-se principalmente na corticoterapia. Em alguns casos houve a tentativa de introdução de toceranib, mas apenas em 1 caso foi possível a sua continuidade devido aos efeitos secundários nos restantes casos. Mesmo assim, sendo um fármaco que ainda está em estudo relativamente à sua eficácia em insulinosas, será uma área obviamente ainda a requerer mais estudos. O tratamento com base farmacológica mostra-se eficiente nos primeiros 200 dias (sensivelmente), com probabilidades de sobrevivência superiores. Porém, de modo a atingir mais dias de sobrevivência o tratamento cirúrgico (por si só ou em conjunto com o farmacológico) foi sempre necessário.

O ideal seria a realização de um estudo com maior casuística e distribuição geográfica, de forma a avaliar a prevalência deste tumor em Portugal, assim como as opções terapêuticas que terão um melhor resultado a longo prazo.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alleman AR. 2001. Endocrine system. In: Raskin RE, Meyer DJ, editors. *Atlas of canine and feline cytology*. Philadelphia: WB Saunders. p.385–99.
- Bryson ER, Snead EC, McMillan C, MacDougall L, Allen A. 2007. Insulinoma in a dog with pre-existing insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc* [Internet]. [acedido em 10 de abril de 2020]; 43:65–69. doi: [10.5326/0430065](https://doi.org/10.5326/0430065)
- Buishand FO, Grosso FRV, Kirpensteijn J, van Nimwegen SA. 2018. Utility of contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of canine insulinoma location. *Veterinary Quarterly* [Internet]. [acedido em 10 de abril de 2020]; 38(1): 53–62. doi: [10.1080/01652176.2018.1481545](https://doi.org/10.1080/01652176.2018.1481545)
- Buishand FO, Kik M, Kirpensteijn J. 2010. Evaluation of clinicopathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators of canine insulinoma. *Vet J* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 185:62. doi: [10.1016/j.tvjl.2010.04.015](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.015)
- Buishand FO, Nimwegen SA, Kirpensteijn J. 2015. Chapter 19: Laparoscopic surgery of the pancreas. In: Fransson BA, Mayhew PD, editors. *Small animal laparoscopy and thoracoscopy*. 1.^a edição. Hoboken, NJ (USA): John Wiley & Sons, Inc. p. 167–178.
- Buishand FO, van Erp MGM, Groenveld HA, Mol JA, Kik M, Robben JH, Kooistra HS, Kirpensteijn J. 2012. Expression of insulin-like growth factor-1 by canine insulinomas and their metastases. *Vet J* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 191:334. doi: [10.1016/j.tvjl.2011.03.014](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.03.014)
- Buishand FO, Visser J, Kik M, Grone A, Keesler RI, Briaire-de-Buijn IH, Kirpensteijn J. 2014. Evaluation of prognostic indicators using validated canine insulinoma tissue microarrays. *Vet J* [Internet]. [acedido em 4 de abril de 2020]; 201 (1):57-63. doi: [10.1016/j.tvjl.2014.05.004](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.05.004)
- Busto ID, German AJ, Treggiari E, Romanelli G, O'Connell EM, Batchelor DJ, Silvestrini P, Murtagh K. 2019. Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [internet]. [acedido em 23 de julho de 2020]; 34:1135–1143. doi: [10.1111/jvim.15751](https://doi.org/10.1111/jvim.15751)
- Cornell K, Tobias KM. 2018. Pancreas. In: Johnston SA, Tobias KM, editors. *Veterinary surgery small animal*. 2.^a edição. Philadelphia: Elsevier. p.4389-4418.
- Cryer PE. 2011. Hypoglycemia. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 12.^a edição. Philadelphia: Elsevier. p.1552.
- Delaunoit T, Neczyporenko F, Rubin J, Erlichman C, Hobday T. 2008. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 103 (2):475–83. doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01643.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01643.x)
- Dias MJ, Prata S, Casimiro T, Castro S, Vicente G, Leal RO. 2020. O uso de fosfato de toceranib como opção terapêutica em caso de insulinoma canino. In: XVI Congresso Internacional Veterinário Montenegro. Resumos dos Posters e Comunicações Livres: Posters. 155-156. [Internet]. [acedido em 2 de julho de 2020]. <https://congressohvm.com/1/ProceedingsRoyalCanin.pdf>.
- Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. 2010. Chapter 14: The abdomen of the dog and cat. In: *Textbook of Veterinary Anatomy*. 4.^a edição. St. Louis, Missouri: Elsevier. p.448.
- Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. 2010. Chapter 3: The digestive apparatus. In: *Textbook of Veterinary Anatomy*. 4.^a edição. St. Louis, Missouri: Elsevier. p.139-140.

- Feldman EC, Nelson RW. 2004. Beta-cell neoplasia: Insulinoma. In: Feldman EC, Nelson RW, editors. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3.^a edição. Philadelphia:Saunders. p.616-644.
- Fenchel S, Boll DT, Fleiter TR, Brambs HJ, Merkle EM. 2003. Multislice helical CT of the pancreas and spleen. *Eur J Radiol* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 45:59–S72. doi: [10.1016/s0720-048x\(02\)00363-7](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(02)00363-7)
- Fenchel S, Fleiter TR, Aschoff AJ, van Gessel R, Brambs HJ, Merkle EM. 2004. Effect of iodine concentration of contrast media on contrast enhancement in multislice CT of the pancreas. *Br J Radiol* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 77:821–830. doi: [10.1259/bjr/19527646](https://doi.org/10.1259/bjr/19527646)
- Fenchel S, Fleiter TR, Merkle EM. 2002. Multislice helical CT of the abdomen. *Eur Radiol* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 12:5–S10. doi: [10.1007/s003300200001](https://doi.org/10.1007/s003300200001)
- Flatt PR. 2003. The hormonal and neural control of endocrine pancreatic function. In Pickup JC, Williams G, editors. *Textbook of diabetes*. 3.^a edição. Oxford: Blackwell Publishing.
- Flesner BK, Fletcher JM, Smithee T, Boudreaux B. 2019. Long-Term Survival and Glycemic Control with Toceranib Phosphate and Prednisone for a Metastatic Canine Insulinoma. *J Am Anim Hosp Assoc* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 55:e551-05. doi: [10.5326/JAAHA-MS-6751](https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6751)
- Fukushima K, Fujiwara R, Yamamoto K, Kanemoto H, Ohno K, Tsuboi M, Uchida K, Matsuki N, Nishimura R, Tsujimoto H. 2015. Characterization of triple-phase computed tomography in dogs with pancreatic insulinoma. *Int Med. J. Vet. Med. Sci* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 77(12): 1549–1553. doi: [10.1292/jvms.15-0077](https://doi.org/10.1292/jvms.15-0077)
- Garden OA, Reubi JC, Dykes NL, Yeager AE, McDonough SP, Simpson KW. 2005. Somatostatin receptor imaging in vivo by planar scintigraphy facilitates the diagnosis of canine insulinomas. *J Vet Intern Med* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 19(2):168-176. doi: [10.1892/0891-6640\(2005\)19<168:sriivb>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19<168:sriivb>2.0.co;2)
- Gaschen L, Kircher P, Lang J. 2003. Endoscopic ultrasound instrumentation, applications in humans, and potential veterinary applications. *Vet Radiol Ultrasound* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 44(6):665–80. doi: [10.1111/j.1740-8261.2003.tb00530.x](https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2003.tb00530.x)
- Gifford CH, Morris AP, Kenney KL, Estep JS. 2020. Diagnosis of insulinoma in a Maine Coon cat. *JFMS Open Reports* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; p.1–10. doi: [10.1177/2055116919894782](https://doi.org/10.1177/2055116919894782)
- Goutal CM, Brugmann BL, Ryan KA. 2012. Insulinoma in dogs : a review. *Anim Hosp Assoc* [Internet]. [acedido em 25 de março de 2020]; 48: 151-163. doi: [10.5326/JAAHA-MS-5745](https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5745)
- Greco DS, Stabenfeldt GH. 2007. Chapter 34: Endocrine glands and their function. In: Cunningham JG, Klein BG, editors. *Textbook of Veterinary Physiology*. 4.^a edição. St. Louis, Missouri: Elsevier. p.448-458.
- Guedes AG, Rude EP. 2013. Effects of pre-operative administration of medetomidine on plasma insulin and glucose concentrations in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Vet Anaesth Analg* [Internet]. [acedido em 25 de março de 2020]; 40:472. doi: [10.1111/vaa.12047](https://doi.org/10.1111/vaa.12047)
- Gunn-Moore D, Simpson K. 2013. Chapter 22: Insulinoma in Cats. In: Rand J, editor. *Clinical Endocrinology of Companion Animals*. 1.^a edição. Iowa: John Wiley & Sons. p.240-244.

- Hambrook LE, Kudnig ST. 2012. Tumor thrombus formation in two dogs with insulinomas. *J Am Vet Med Assoc* [Internet]. [acedido em 28 de março de 2020]; 241 (8):1065-1069. doi: [10.2460/javma.241.8.1065](https://doi.org/10.2460/javma.241.8.1065)
- Herrtage ME. 2009. How I treat...Canine Insulinoma. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings* [Internet]. [acedido em 4 de abril de 2020]. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11290&catId=33328&id=4252687>
- Jubb K. 2007. The pancreas. In: Jubb K, editor. *Pathology of domestic animals*. San Diego: San Diego Academic Press. Vol. 5.
- Kyles AE. 2003. Chapter120 – Endocrine Pancreas. In: Slatter D. *Textbook of small animal surgery*. Volume 2. 3.^a edição. Philadelphia:Saunders. p.1724-1730.
- MacPhail CM, Fossum TW. 2019. Chapter 22 – Surgery of the endocrine system. In: Fossum TW, editor. *Small Animal Surgery*. 5.^a edição. Philadelphia: Elsevier. p.605, 609-612.
- Madarama H, Kayanuma H, Shida T, Tsuchiya R. 2009. Retrospective study of canine insulinomas: eight cases (2005-2008). *J Vet Med Sci* [Internet]. [acedido em 28 de março de 2020]; 71:905. doi: [10.1292/jvms.71.905](https://doi.org/10.1292/jvms.71.905)
- Mai W, Cáceres AV. 2008. Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. *Vet Radiol Ultrasound* [Internet]. [acedido em 27 de março de 2020]; 49 (2):141-148. doi: [10.1111/j.1740-8261.2008.00340.x](https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2008.00340.x)
- Moore AS, Nelson RW, Henry CJ, Rassnick KM, Kristal O, Ogilvie GK, Kintzer P. 2002. Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc* [Internet]. [acedido em 27 de março de 2020]; 221 (6):811-818. doi: [10.2460/javma.2002.221.811](https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.811)
- Nakamura K, Lim SY, Ochiai K, Yamasaki M, Ohta H, Morishita K, Takagi S, Takiguchi M. 2014. Contrast-enhanced ultrasonographic findings in three dogs with pancreatic insulinoma. *Vet Radiol Ultrasound* [Internet]. [acedido em 27 de março de 2020]; 56 (1):55-62. doi: [10.1111/vru.12177](https://doi.org/10.1111/vru.12177)
- Nelson RW. 2014. Chapter 52: Disorders of the endocrine pancreas. In: Nelson RW, Couto CG, editors. *Small animal internal medicine*. 5.^a edição. St.Louis, Missouri: Elsevier. p.815-820.
- Nelson RW. 2015. Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma. In: EC Feldman, RW Nelson, C Reusch, et al..*Canine and feline endocrinology*. 4.^a edição. St. Louis, Missouri: Elsevier. p.348-375.
- Öberg J, Fall T, Lilliehook I. 2011. Validation of a species optimized enzyme-linked immunosorbent assay for determination of serum concentrations of insulin in dogs. *Vet Clin Path* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 40:66. doi: [10.1111/j.1939-165X.2011.00283.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2011.00283.x)
- Penninck D, d'Anjou MA. 2015. Pancreas. In: Penninck D, d'Anjou MA. *Atlas of small animal ultrasonography*. 2.^a edição. Iowa: John Wiley & Sons, Inc. p.324-328.
- Persaud SJ, Howell SL. 2003. The biosynthesis and secretion of insulin. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Textbook of diabetes*. 3.^a edição. Oxford: Blackwell Publishing.
- Polton GA, White RN, Brearley MJ, Eastwood JM. 2007. Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *J Small Anim Pract* [Internet]. [acedido em 20 de março de 2020]; 48 (3):151-156. doi: [10.1111/j.1748-5827.2006.00187.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00187.x)

- Pujol E.(real.) 2020. Casos clínico de cirurgia abdominal. Webinar. Mallorca: Improve International Portugal. Acedido em 18 de abril de 2020, em <https://www.youtube.com/watch?v=r5ZBUBsKWbQ>.
- Reusch C. 2015. Chapter 7: Feline Diabetes mellitus. In: EC Feldman, RW Nelson, C Reusch, et al..*Canine and feline endocrinology*. 4.^a edição. St. Louis, Missouri: Elsevier. p.269–271.
- Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JA, Gleeson FV, Phillips RR. 2006. Multiple endocrine neoplasia: spectrum of radiologic appearances and discussion of a multitechnique imaging approach. *Radiographics* [Internet]. [acedido em 20 de março de 2020]; 26(2):433–51. doi: [10.1148/rq.262055073](https://doi.org/10.1148/rq.262055073).
- Schoeman JP. 2017. Insulin-Secreting Tumors. In: Côté E, Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Veterinary Internal Medicine – Volume 2*. 8.^a edição. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier. p. 1762-1767.
- Shimada A, Morita T, Ikeda N, Torii S, Haruna A. 2000. Hypoglycaemic Brain Lesions in a Dog with Insulinoma. *J. Comp. Path* [Internet]. [acedido em 20 de março de 2020]; 122:67–71. doi: [10.1053/jcpa.1999.0342](https://doi.org/10.1053/jcpa.1999.0342)
- Stieger-Vanegas SM, Frank PM. 2018. Peritoneal Space. In: Thrall DE, editor. *Textbook of veterinary diagnostic radiology*. 7.^a edição. St. Louis, Missouri: Elsevier. p.781-782.
- Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. 2006. The management of insulinoma. *Br J Surg* [Internet]. [acedido em 28 de março de 2020]; 93 (3):264-275. doi: [10.1002/bjs.5280](https://doi.org/10.1002/bjs.5280)
- Utzschneider KM, et al.. 2004. Normal insulin secretion in humans. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Kne H, Zimmet P, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. 3.^a edição. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.
- Vanderperren K, Haers H, Van der Vekens E, Stock E, Paepe D, Daminet S, Saunders JH. 2013. Description of the use of contrast-enhanced ultrasonography in four dogs with pancreatic tumours. *J Small Anim Pract* [Internet]. [acedido em 28 de março de 2020]; 55 (3):164-169. doi: [10.1111/jsap.12153](https://doi.org/10.1111/jsap.12153)
- Viola KV, Sosa JA. 2005. Current advances in the diagnosis and treatment of pancreatic endocrine tumors. *Curr Opin Oncol* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 17(1):24–7. doi: [10.1097/01.cco.0000147902.50442.28](https://doi.org/10.1097/01.cco.0000147902.50442.28)
- Walczak R, Paek M, Uzzle M, Taylor J, Specchi S. 2019. Canine insulinomas appear hyperintense on MRI T2-weighted images and isointense on T1-weighted images. *Vet Radiol Ultrasound* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 1–8. doi: [10.1111/vru.12715](https://doi.org/10.1111/vru.12715)
- Wall RT. 2008. Endocrine diseases. In: Hines RL, Marschall KE, editors. *Stoelting's anesthesia and co-existing Disease*. 5.^a edição. Philadelphia: Churchill Livingstone. p.365–407.
- Wouters EG, Buishand FO, Kirk M, Kirpensteijn. 2011. Use of a bipolar vessel-sealing device in resection of canine insulinoma. *J Small Anim Pract* [Internet]. [acedido em 18 de março de 2020]; 52:139–145. doi: [10.1111/j.1748-5827.2011.01040.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01040.x)
- Zhan HX, Cong L, Zhao YP, Zhang TP, Chen GE, Li Z, Jun-chao G. 2012. Activated mTOR/P70S6K Signaling Pathway Is Involved in Insulinoma Tumorigenesis. *J Surg Oncol* [Internet]. [acedido em 4 de abril de 2020]; doi: [10.1002/jso.23176](https://doi.org/10.1002/jso.23176)

ANEXO 1 – Algoritmo da hipoglicémia.

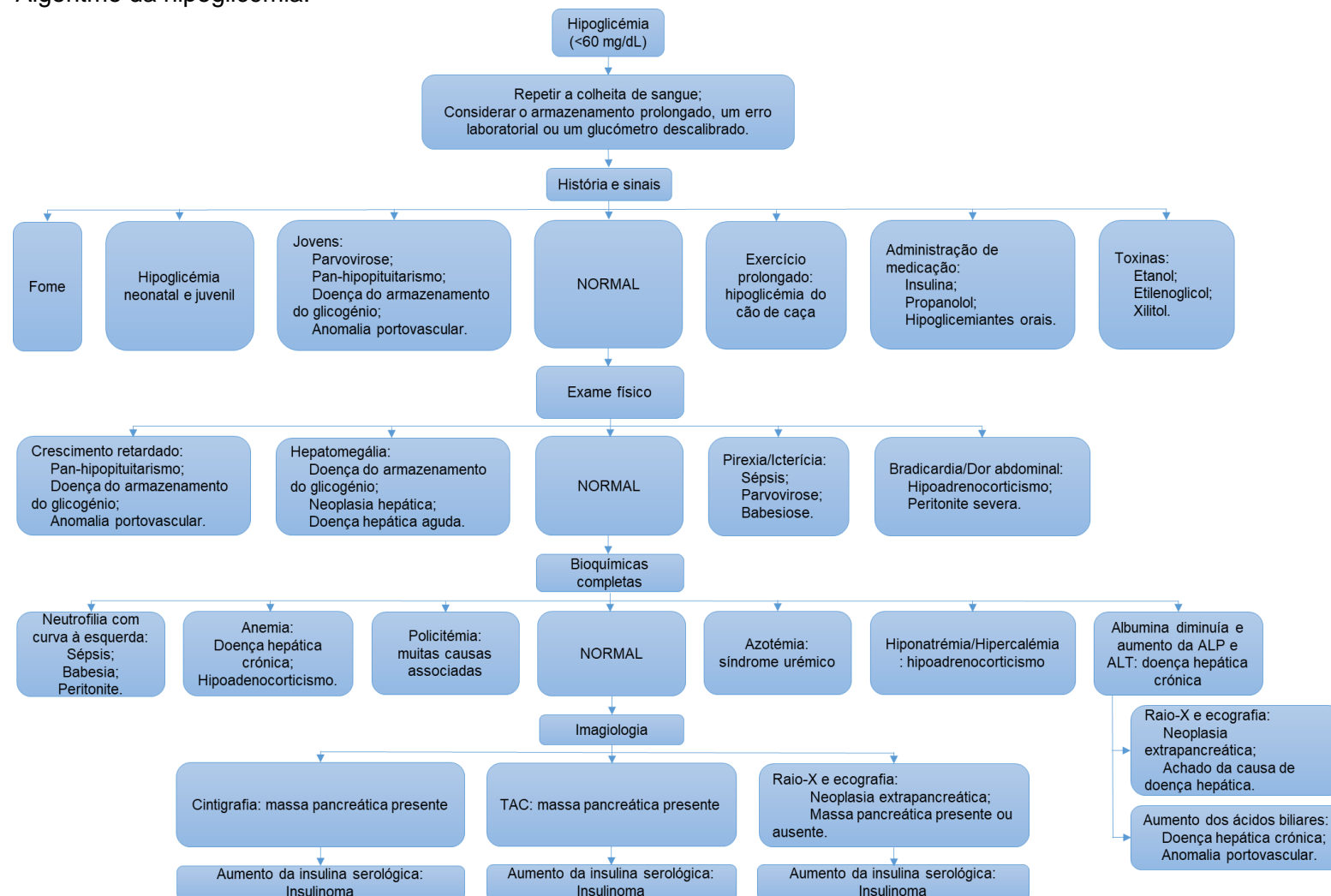


Figura 13: Algoritmo de abordagem ao primeiro sinal clínico da existência de um insulinoma: a hipoglicémia (adaptado de Schoeman 2017).

ANEXO 2 – Estudo retrospectivo.

Caso	Episódio	Sexo	Raça	Sinais clínicos	Exame físico	Doenças concomitantes	Idade ao dx	Hemograma	Bioquímicas*	Glucose (mg/dL)	Insulina (µU/ml)	Raio-x abdômen	Ecografia abdominal	TAC	Anatomopatologia	Tratamento de urgência**	Tratamento médico	Tratamento cirúrgico	Tempo euglicêmico***	Tempo de sobrevivência	Morte associada a insulinoma
1	1	M	Boxer	Convulsões	Tremores	DMVM B1	7	Leucocitose	Ca e Mg normais	13	52		Sem alterações	Com alterações	Sim	Soro suplementado, Corticosteróides	-	Enucleação	191 dias		
	2			Convulsões	Sem alterações					20			Nódulo no corpo pancreático com 7x10mm; HBP.		Não	Soro suplementado, Corticosteróides	Dieta, Prednisolona, Diazepam		0 dias	229 dias	Sim
2	1	M	West Highland White Terrier	Fraqueza, Tremores	Desconforto abdominal	Lipoma de grandes dimensões intra-abdominal	10	Trombocitose	PT, Alb., ALT, FAS, GGT, BUN, Creat., Iono. e Lipase normais	30	71	Efeito de massa	Nódulo no corpo pancreático com 9mm; Nódulos hepáticos; Adrenomegalia; Quistos prostáticos; Lipoma intra-abdominal.	Com alterações	Não	Soro suplementado, Corticosteróides	Dieta, Prednisolona		132 dias		
	2			Fraqueza	Abdômen menos tenso					31					Não	Não	Dieta, Prednisolona, Tocarantib		22 dias	154 dias	N.A.
3	1	F	Indiferenciada	Desorientação, Fraqueza, Polifagia, Prostração, PU/PD	Sopro grau II (VI)	Histórico de neoplasia mamária	10	Sem alterações	PT, Alb., ALT, FAS, GGT, BUN, Creat. e Iono. normais	42	27,2	Não	Nódulo pancreático com 7.6mm; Massa no lobo esquerdo pancreático com 13mm	Sem alterações	Não	Não	Dieta, Prednisolona		0 dias	234 dias	Sim
4	1	FE	Indiferenciada	Pêlo sem crescimento, Perda de peso, PU/PD	Ligeiro sopro	Cataratas, Doença periodontal ligeira	14	Sem alterações	ALT elevada; PT, Alb., FAS, GGT, BUN e Creat. normais	51		Não	Nódulo no corpo pancreático com 10.6mm; Nódulos hiperregenerativos esplênicos; hepatomegalia; mucocelo biliar; Adrenomegalia.		Sim	Não		Enucleação	0 dias	158 dias	Sim
5	1	M	Bulldogue francês	Desorientação	Sem alterações	Atopia, Hérnia discal toraco-lombar, Infecções urinárias recorrentes	5	Sem alterações	PT, Alb., ALT, FAS, GGT, BUN e Creat. normais	48	<3		Lesões focais hipocogénicas hepáticas.	Com alterações	Sim	Não	Dieta, Tocarantib, Omeprazol	Pancreatectomia parcial	60 dias		
	2			Sem alterações	Sem alterações			Sem alterações	PT, Alb., ALT, FAS, GGT, BUN e Creat. Normais	52			Nódulo hepático com 9mm.		Não	Não	Dieta, Prednisolona, Tocarantib, Omeprazol		212 dias		
	3			Anorexia, Convulsões	Sem alterações			Htc: 34%; Monocitose (10.6%)	PT, Alb., ALT, FAS, GGT, BUN e Creat. Normais	68	52		Nódulos hepáticos com 6mm, 6.5mm, 8.1mm; nódulo esplênico com 12.1mm; prostatite.		Não	Não	Dieta, Prednisolona		725 dias	997 dias	N.A.
6	1	FE	Teckel	Anorexia, Melena, Vômito	Dor abdominal	Doença periodontal moderada, Hepatopatia crônica, Histórico de tumor mamário, Nódulo na adrenal esquerda, Obesidade	6	Sem alterações	ALT, FAS, Lipase elevada; PT, Alb., BUN e Creat. normais	63	11		Nódulo pancreático com 8mm; nódulo no corpo esplênico com 4mm; adrenomegalia esquerda.		Não	Soro suplementado	Dieta, Prednisolona (Tocarantib)		176 dias	176 dias	N.A.
7	1	F	Indiferenciada	Prostração, Tremores	Alteração do estado mental, Aumento do mûmulo vesicular, Desidratação 5%, Nistagmus rotacional, Prostração, Sopro grau II (VI)	Epilepsia	13	Leucocitose, Neutrofilia	PT e FAS elevada; Alb., ALT, BUN e Creat. normais	<10	7,2		Nódulos no corpo pancreático com 10mm e 6mm; hepatomegalia.		Não	Soro suplementado, Corticosteróides	Prednisolona		203 dias	203 dias	Não
8	1	M	Indiferenciada	Fraqueza, Prostração, Tremores	Prostração	Inexistentes	15	Sem alterações	Hipocalcemia; Alb., BUN, Creat., ALT, FAS, Na e Cl normais	28		Esplenomegalia			Sim	Soro suplementado, Corticosteróides	Dieta, Prednisolona	Enucleação	0 dias	5 dias	Sim
9	1	F	Indiferenciada	Convulsão	Sem alterações	Cataratas, Doença periodontal, Nódulos mamários	10	Sem alterações	PT, Alb., ALT, FAS, GGT, BUN, Creat., Iono. normais	51	37		Massa no corpo/lobo esquerdo pancreático com 19.2mm; nódulo esplênico com 3mm; lamas biliares.		Não	Soro suplementado, Corticosteróides	Dieta, Prednisolona, Omeprazol		221 dias	221 dias	Não
10	1	M	Labrador Retriever	Sem alterações	Perda de peso	Insuficiência renal	9	Eritrocitose, Leucocitose, Neutrofilia, Monocitose, Trombocitose	BUN e Creat. elevada; PT, Alb., ALT e FAS normais	24	31		Esplenomegalia.		Não	Não			0 dias	23 dias	Não
11	1	FE	Indiferenciada	Convulsão	Hipertensão	Cushing hipofisário-dependente	7	Sem alterações	FAS elevada; PT, Alb., ALT, BUN e Creat. normais	14	81	Eixo gástrico desviado cranialmente	Nódulo no lobo direito pancreático com 20x14mm; fígado hiperregenerativo.	Com alterações	Não	Soro suplementado	Prednisolona		0 dias	104 dias	Sim

(Continua)

(Conclusão)

12	1	FE	Indiferenciada	Aumento de peso, Fraqueza, PU/PD, Tremores	Sem alterações	Inexistentes	13			46	+		Nódulos pancreáticos; doença renal cortical degenerativa.	Sem alterações	Não	Não	Dieta, Prednisolona		554 dias	858 dias	N.A.
13	1	MC	Boxer	Convulsão, Desorientação	Alteração do estado mental	Hipotiroidismo	13	Sem alterações	ALT elevada; PT, Alb, FAS, GGT, BUN, Creat. e Iono. normais	32	16				Não	Bólus glucose, diazepam		0 dias	2 dias	Sim	
14	1	M	Indiferenciada	Fraqueza, Prostração, PU/PD	Sem alterações	Obesidade	7	Sem alterações	PT, Alb., ALT, FAS, GGT, BUN, Creat. e Iono. normais	19	11		Nódulo no lobo esquerdo pancreático com 12mm. Lesão calcificada no lobo esquerdo pancreático; Nódulo no corpo pancreático com 16x11mm; fígado hipercogênico.	Sem alterações	Sim	Soro suplementado, Corticosteroides	Dieta	Pancreatectomia parcial	131 dias		
	2			Fraqueza	Sem alterações			Leucocitose	PT, Alb., ALT, FAS, GGT, BUN, Creat. e Iono. normais	22	5			Não	Não	Dieta, Prednisolona	98 dias				
	3			Anorexia, Fraqueza, Prostração	Icterícia, Prostração, Taquípneico			Sem alterações	ALT, FAS e GGT elevadas; PT, Alb., BUN, Creat., Iono. e Lipase normais	26	34		Lesão calcificada no lobo esquerdo pancreático; Nódulo no corpo pancreático com 16x11mm; fígado hipercogênico.		Não	Não	Dieta, Prednisolona (Toceranib)	78 dias	337 dias	Sim	
15	1	M	Indiferenciada	Agressividade com co-habitante, Fraqueza	Prostração, Sopro cardíaco III (VI)	DMVM B1, Doença periodontal grave	6	Linfopénia	BUN, Creat. e ALT elevada; PT, Alb. e FAS normais.	30	10,1	Não	Sem alterações	Com alterações	Sim	Não	Dieta	Enucleação, Pancreatectomia parcial	148 dias	148 dias	N.A.

Tabela 14: Tabela sistematizada dos casos pertencentes ao estudo retrospectivo. * valor de glucose valorizado à parte; ** estabilização do paciente até estabilização das glicêmias, em ambiente hospitalar; * certos casos corresponde ao tempo que permaneceu sem sinais clínicos; sombreado: Não realizado/Não aplicável; N.A.: Não aplicável.**

ANEXO 3 – Estudo de Keplen-Meier relativamente ao tempo de permanência da euglicemia/apresentação de sinais clínicos.

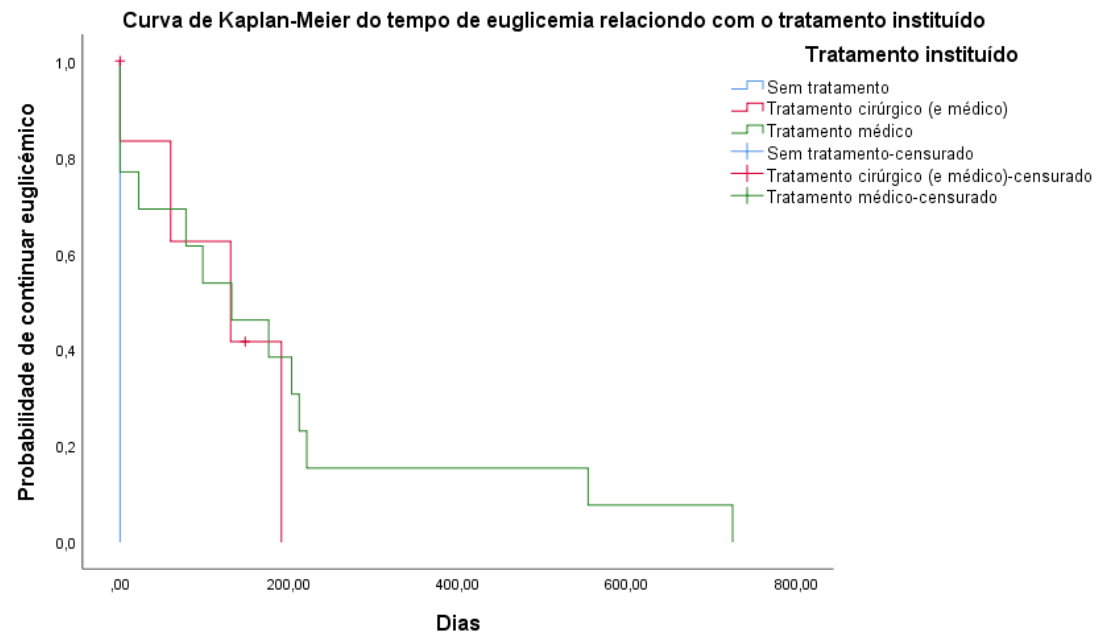


Gráfico 13: Curvas de Kaplan-Meier dos 21 episódios do estudo relativamente ao tempo de euglicemia e o tratamento instituído.

ANEXO 4 – Resultados de análises sanguíneas do Xino.

Hemograma	Valor de referência	Valor
WBC	6.0 – 17.0	6.16
Linfócitos	1.0 – 4.8	0.81
Monócitos	0.20 – 1.5	0.34
Neutrófilos	3.00 – 12.00	4.93
Eosinófilos	0.00 – 0.80	0.05
Basófilos	0.00 – 0.20	0.03
RBC	5.50 – 8.50	5.83
HGB	12.0 – 18.0	13.6
HTC	37.0 – 55.0	46.13
MCV	60 - 77	79
MCH	19.5 – 24.5	23.3
MCHC (g/dl)	31.0 – 39.0	29.4
Plaquetas (10 ⁹ /L)	165-500	402

Tabela 15: Hemograma do Xino.

Bioquímicas e Ionograma	Valor de referência	Valor
Albumina(g/dl)	2.6 – 4.0	3.6
ALP (U/l)	23 - 83	52
Ureia (mg/dl)	9.2 – 29.2	37.2
Creatinina (mg/dl)	0.4 – 1.4	1.63
Glucose (mg/dl)	75 - 128	74
ALT (U/L)	17-78	106
Na (mEq/L)	141 – 152	148
K (mEq/L)	3.8 – 5.0	4.3
Cl (mEq/L)	102 – 117	114

Tabela 16: Bioquímicas do Xino.